

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie

Direktor: Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg



**Einfluss einer perioperativen analgetischen Therapie  
mit Parecoxib/Valdecoxib und/oder Paracetamol auf  
das Outcome nach Mammaoperationen**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Christian Arndt aus Leipzig

Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:  
14.10.2010

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan:	Prof. Dr. med. Matthias Rothmund
Referent:	Prof. Dr. Leopold H.J. Eberhart
1. Koreferent:	Prof. Dr. Ulrich Deichert

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1. Besonderheiten perioperativer Schmerztherapie.....	1
1.2. Parenterale NSAID .....	2
1.3. Multimodale Analgesie.....	3
1.4. Präemptive Analgesie.....	3
1.5. Postoperative Patientenzufriedenheit und Lebensqualität .....	4
1.6. Stufenschema der WHO .....	5
 <b>2. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	 <b>6</b>
2.1. Allgemeines.....	6
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien .....	6
2.3. Fallzahlkalkulation .....	7
2.4. Studienmedikamente.....	7
2.4.1. Parecoxib: Dynastat <sup>®</sup> , (Pfizer) –Valdecoxib: Bextra <sup>®</sup> (Pfizer).....	7
2.4.1.1. Cyclooxygenasehemmung .....	7
2.4.1.2. Pharmakokinetik.....	8
2.4.2. Paracetamol: Benuron <sup>®</sup> – Perfalgan <sup>®</sup> .....	9
2.4.2.1. Cyclooxygenasehemmung.....	9
2.4.2.2. Weitere Wirkmechanismen .....	10
2.4.2.3. Pharmakokinetik.....	10
2.4.3. Rescue-Medikation .....	10
2.5. Verwendete Tests und Fragebögen .....	11
2.5.1. Präoperativer Fragebogen .....	11
2.5.2. Fast-Tracking Kriterien.....	12
2.5.3. Trieger-Test .....	14
2.5.4. Numerische Rating Skala (NRS) .....	14

2.5.5. Postoperativer Fragebogen .....	15
2.5.5.1.VAS 100 mm .....	15
2.5.5.2.Bewertung der größten Belastung nach der Narkose.....	16
2.5.5.3.Einschätzung von Problemen und Zufriedenheit mit Analgesie ....	16
2.5.5.4. PPP-33-Fragebogen .....	16
2.5.6. Dokumentation aufgetretener Beschwerden und Nebenwirkungen ....	18
2.5.7. Standardisiertes Telefoninterview 8 Wochen postoperativ .....	19
2.6. Allgemeiner Ablauf der Studie .....	19
2.7. Detaillierter Ablauf der Studie.....	20
2.7.1. Präoperative Phase .....	20
2.7.2. Narkoseführung .....	21
2.7.3. Studienmedikation .....	21
2.7.4. Postoperative Phase.....	23
<b>3. ERGEBNISSE.....</b>	<b>25</b>
3.1. Demographische Daten, OP-und Narkosecharakteristiken.....	25
3.2. Art des Eingriffs .....	26
3.3. Sensomotorische Erholung nach der Narkose.....	27
3.4. Postoperative Patientenbefragung - Narkose .....	28
4.5. Postoperative Patientenbefragung - Einschätzungen .....	29
3.6. Größte Belastung nach der Narkose.....	30
3.7. Opioidverbrauch .....	31
3.8. Unerwünschte Ereignisse .....	32
3.9. Anzahl Risikofaktoren für Übelkeit und Erbrechen.....	34
3.10. Prädiktierte und tatsächliche Häufigkeit von PONV .....	34
3.11. Ergebnisse des PPP33-Fragebogens.....	35
3.12. Ergebnisse d. SF-12 Fragebogens - Dimensionen .....	36
3.13. Ergebnisse d. SF-12 Fragebogens – Vergleich prä- und postoperativ	36
3.14. Zusätzliche Fragen im Telefoninterview.....	37
3.15. Gesundheitszustand zum Zeitpunkt des Telefoninterviews .....	38
3.16. Veränderung d. Gesundheitszustands im Vergleich z. Zeit vor d. OP .	39

<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>40</b>
4.1. Strukturgleichheit .....	40
4.2. Sensomotorische Erholung nach der Narkose.....	40
4.3. Postoperative Patientenbefragung.....	41
4.4. Opioidverbrauch .....	42
4.5. Unerwünschte Ereignisse / adverse events (AEs) .....	43
4.6. PPP33-Fragebogen .....	45
4.7. SF-12 Fragebogen präoperativ und im Telefoninterview .....	46
4.9. Fazit .....	49
 <b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	 <b>51</b>
 <b>6. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	 <b>53</b>
 <b>7. ANHANG.....</b>	 <b>60</b>
7.1. Patienteninformation .....	60
7.2. Einverständniserklärung .....	62
7.3. Präoperativer Fragebogen.....	63
7.4. Trieger-Test .....	67
7.5. Postoperativer Fragebogen .....	68
7.6. PPP33-Fragebogen .....	70
7.7. Telefoninterview 6 Wochen postoperativ .....	74
 <b>8. Verzeichnis der akademischen Lehrer .....</b>	 <b>77</b>
 <b>9. Danksagung.....</b>	 <b>78</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Trieger-Test.....	14
Abbildung 2:	VAS 100 mm.....	15
Abbildung 3:	Größte Belastung nach der Narkose.....	29
Abbildung 4:	Beeinträchtigung durch Schmerzen zum Zeitpunkt des Telefoninterviews.....	37
Abbildung 5:	Gesundheitszustand zum Zeitpunkt des Telefoninterviews.....	37
Abbildung 6:	Veränderung des Gesundheitszustands im Vergleich zur Zeit vor der OP.....	38

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Fast-Tracking Kriterien nach White.....	13
Tabelle 2: Dimensionen des PPP33-Fragebogens.....	18
Tabelle 3: Randomisation, Studiendesign.....	22
Tabelle 4: Demographische Daten, OP-und Narkosecharakteristiken.....	25
Tabelle 5: Art der OP.....	26
Tabelle 6: Sensomotorische Erholung nach der Narkose.....	27
Tabelle 7: Postoperative Patientenbefragung – Narkose.....	28
Tabelle 8: Postoperative Patientenbefragung – Einschätzungen.....	29
Tabelle 9: Opioidverbrauch.....	31
Tabelle 10: Unerwünschte Ereignisse (AEs).....	33
Tabelle 11: Anzahl Risikofaktoren für Übelkeit und Erbrechen.....	34
Tabelle 12: Prädiktierte und tatsächliche Häufigkeit von PONV.....	34
Tabelle 13: Ergebnisse des PPP33-Fragebogens.....	35
Tabelle 14: Ergebnisse des SF-12 Fragebogens – Dimensionen.....	36
Tabelle 15: Ergebnisse des SF-12 Fragebogens – Vergleich prä- und postoperativ – Matched pairs.....	36
Tabelle 16: Zusätzliche Fragen im Telefoninterview.....	37

## Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse event
AHB	Anschlussheilbehandlung
BET	brusterhaltende Therapie
COX	Cyclooxygenase
CYP	Cytochrom P
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
EMA	european medicins agency
ggf.	gegebenenfalls
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
NRS	numerische Ratingskala
NSAID	non-steroidal antiinflammatory drugs
NSTEMI	non-ST elevation myocardial infarction
p.o.	peroral
PONV	postoperative nausea and vomiting
PCA	patient controlled analgesia
PC	Paracetamol-Gruppe
PL	Placebo-Gruppe
PP	Parecoxib-Paracetamol-Gruppe
PX	Parecoxib-Gruppe
PPP33	Patientenbeurteilung der perioperativen Phase 33-Fragebogen
RR	Riva-Rocci, kurz für Blutdruck
SaO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
SF12/36	Short form health survey 12/36
Tbl.	Tablette(n)
TE	Tumorektomie
VAS	visuelle Analogskala
WHO	World health organisation



## **1. Einleitung**

In der vorliegenden Studie untersuchten wir den Einfluss einer 12-stündigen präemptiv begonnenen analgetischen Therapie mit Paracetamol und/oder Parecoxib/Valdecoxib nach kleinen bis mittleren Mammaoperationen auf die postoperative Patientenzufriedenheit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Es sollte auch die Frage untersucht werden, ob die durch die Studienmedikamente erwartete Einsparung an postoperativen Opioiden geeignet ist, sich aufgrund einer eventuellen Reduktion von opioidassoziierten Nebenwirkungen in diesen Parametern der Ergebnisqualität niederzuschlagen.

Dass der perioperative Einsatz verschiedener nichtsteroidaler antiinflammatorischer Medikamente (non-steroid antiinflammatory drugs, NSAID) grundsätzlich zu einer Reduktion im Opiatverbrauch führen kann, konnte bereits in verschiedenen Studien gezeigt werden.<sup>4;10;17;39</sup> Da opioidassoziierte Nebenwirkungen wie Atemdepression, Übelkeit, Erbrechen, Somnolenz, Darmatonie und Juckreiz auch dosisabhängig sind,<sup>66;81</sup> wäre zu erwarten, dass eine Reduktion im Opioidverbrauch zu einer Reduktion dieser Nebenwirkungen und zu einer höheren Patientenzufriedenheit führt, bisherige Studienergebnisse lieferten hierbei jedoch widersprüchliche Aussagen.<sup>40;42;65;70</sup>

Weiterhin ist unklar, ob sich dieser Zusammenhang auch bei Eingriffen mit eher niedriger erwarteter Schmerzintensität und damit eher geringem postoperativen Opioidverbrauch reproduzieren lässt und inwieweit solche Patienten von einer differenzierten postoperativen analgetischen Therapie profitieren.

### **1.1. Besonderheiten perioperativer Schmerztherapie**

Aufgrund der Besonderheiten im perioperativen Setting unterliegt die perioperative Schmerztherapie einigen Limitationen, wie dem Nüchternheitsgebot, worin sie sich von der sonstigen Akutschmerztherapie unterscheidet. Auch wenn es hier in den letzten Jahren zu einer deutlichen Liberalisierung der Möglichkeiten der perioperativen oralen Nahrungs- aber vor

allem Flüssigkeitsaufnahme gekommen ist – die DGAI empfiehlt eine Karenzzeit von 6 Stunden präoperativ für leichte feste Nahrung und 2 Stunden für klare Flüssigkeiten – gibt es immer noch viele Patienten, denen die Aufnahme von Flüssigkeit und Tabletten nicht möglich ist, sei es durch anhaltende Übelkeit, Ileus oder resezierende Eingriffen am oberen Gastrointestinaltrakt. Diese Patienten sind auf andere Applikationsformen angewiesen, die in der Mehrzahl deutlichen Einschränkungen unterliegen.

So führt z.B. die rektale Applikation von Paracetamol, Ibuprofen oder Diclofenac nur zu einem relativ langsamen und schwer vorhersagbaren Anstieg der Plasmakonzentrationen dieser Medikamente<sup>38;46</sup>, weitere Einschränkungen bestehen bei Eingriffen im Bereich des Anus oder Rektums.

Transdermale Systeme konnten sich im perioperativen Bereich bislang noch nicht durchsetzen, hierzu trägt auch die schlechte Steuerbarkeit herkömmlicher Systeme, beispielsweise von Fentanylpflastern, bei. Ein vielversprechendes System mit der Möglichkeit der iontophoretischen transdermalen Applikation – Ionsys<sup>®</sup> (Janssen-Cilag)– wurde aufgrund technischer Probleme vom Markt genommen<sup>20;52</sup>.

Intramuskuläre Injektionen sind aus Gründen des Patientenkomforts und der Möglichkeit schwerwiegender Komplikationen wie Abszessbildung oder Nekrosen in den letzten Jahren nahezu komplett verlassen worden.

## **1.2. Parenterale NSAID**

Dies alles hat dazu geführt, dass intravenöse Analgetika einen hohen Stellenwert in der perioperativen Schmerztherapie behalten haben. Dies gilt in erster Linie für Opiate und Opioide, welche regelhaft für Allgemeinanästhesien eingesetzt werden, aber auch für nichtsteroidale Analgetika, welche jedoch häufig nicht in parenteraler Applikationsform vorliegen. Metamizol mit seiner guten analgetischen Potenz war bis zum Jahr 2002 das einzige in Deutschland zugelassene nichtsteroidale Analgetikum zur parenteralen Anwendung. Seine

Gabe ist allerdings mit dem Risiko des Auftretens allergischer Reaktionen, in seltenen Fällen auch mit einer Agranulozytose verbunden und ist daher in der Anwendung sehr umstritten.<sup>56;82</sup> Mit Dynastat und Perfalgan stehen nun seit 2002 alternative Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur parenteralen Applikation zur Verfügung, welche jedoch in ihren Wirkungen und eventuellen Synergien noch evaluiert werden müssen.

### **1.3. Multimodale Analgesie**

Der Begriff ‚multimodale Analgesie‘ wurde von Moote bereits 1993 geprägt<sup>53</sup> und bezeichnet den perioperativen Einsatz verschiedener analgetischer Konzepte mit unterschiedlichen Angriffspunkten zur Schmerzbekämpfung, so z.B. den Einsatz der Regionalanästhesie in Verbindung mit nichtsteroidalen Analgetika und Opioiden mit dem Ziel, jede einzelne Komponente niedriger als bei Einzelanwendung dosieren zu können und damit die Wahrscheinlichkeit des Auftretens verfahrensspezifischer Komplikationen und Nebenwirkungen bei Maximierung des analgetischen Effekts zu reduzieren. Inwieweit eine Kombination verschiedener Analgetika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes Vorteile bei Eingriffen mit erwartet eher geringer Schmerzintensität hinsichtlich der Analgesiequalität und den auftretenden Nebenwirkungen bringt, ist nicht abschließend geklärt,<sup>23;41;47</sup> darüber hinaus gibt es kaum Daten über den Einfluss einer solchen Therapie auf die Patientenzufriedenheit oder Lebensqualität nach diesen Eingriffen.

### **1.4. Präemptive Analgesie**

‚Präemptive Analgesie‘ kennzeichnet den Beginn der analgetischen Therapie vor dem Beginn der erwarteten Schmerzen, da dies letztlich zu einem reduzierten Analgetikabedarf führt.<sup>71</sup> Des Weiteren soll die Schmerzvermeidung einer Chronifizierung des Schmerzes aufgrund sogenannter ‚neuronaler Plastizität‘ vorbeugen.<sup>43;78</sup> Verschiedene Versuche des Beginns der analgetischen Therapie bereits vor Beginn der Operation blieben ohne

richtungweisendes Ergebnis,<sup>33</sup> allerdings zählt die intravenöse Gabe von NSAID kurz vor Ende der Operation aus oben genannten Gründen zu einem weit verbreiteten Standardvorgehen im Rahmen einer Allgemeinanästhesie, ohne dass es hierfür bei kleineren chirurgischen Eingriffen eine evidente Rationale geben würde.

### **1.5. Postoperative Patientenzufriedenheit und Lebensqualität**

Patientenzufriedenheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität gehören zu den wesentlichen Markern der Ergebnisqualität im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes. Sie haben zum einen Einfluss auf den individuellen Genesungsprozess, sie spielen aber auch in ökonomischer Hinsicht im Sinne einer „Patientenbindung“ an die behandelnde Klinik bzw. der möglichen Rekrutierung von Verwandten und Bekannten des Patienten eine Rolle. Dieser Aspekt wird vor dem Hintergrund der steigenden Bedeutung von Bewertungsportalen im Internet in den kommenden Jahren noch an Wichtigkeit gewinnen, da durch positive und negative Bewertungen von Ärzten und Kliniken Patientenströme für (elektive) Eingriffe auch überregional zu bestimmten Zentren gelenkt, aber auch weggelenkt werden können. Dies kann direkten Einfluss auf das wirtschaftliche Ergebnis dieser Kliniken haben.

Dass die Verwendung von Dynastat und/oder Perfalgan nach Brustoperationen nicht zu einer Reduktion in den NRS-Werten des postoperativen Schmerzes oder zu signifikanten Unterschieden im postoperativen Opioidverbrauch führt, konnte bereits in einer anderen Arbeit gezeigt werden.<sup>5</sup> Offen bleibt jedoch der Einfluss einer Analgesie mit den Studienmedikamenten auf verschiedene Aspekte der Lebensqualität, die über das reine Schmerzempfinden hinausgehen. So spielen aufgetretene Nebenwirkungen nach der Narkose, aber auch die psychische Betreuung und nicht zuletzt das chirurgische Ergebnis, sowohl in prognostischer als auch in kosmetischer Hinsicht, eine große Rolle für das „Outcome“ und die Patientenzufriedenheit nach einer Operation.

Problematisch ist aufgrund der vielen verschiedenen Aspekte die objektive Messung der Patientenzufriedenheit, auch weil es bei einfachen Fragen nach der Zufriedenheit einen starken Trend zu positiven bzw. sozial erwünschten Antworten gibt. Aus diesem Grund versuchten wir mit Hilfe verschiedener Messinstrumente zum einen objektiv die aufgetretenen Beschwerden zu dokumentieren, zum anderen mit verschiedenen etablierten Fragebögen und Erfassungsmethoden ein möglichst breites Spektrum lebensqualitäts- und patientenzufriedenheitsrelevanter Aspekte zu erfassen.

### **1.6. Stufenschema der WHO**

In den letzten Jahren haben viele Kliniken in der postoperativen Schmerztherapie ein Stufenschema orientiert an dem Schema der WHO etabliert,<sup>18</sup> welches, gestaffelt nach Intensität des operativen Eingriffs, eine Basisanalgesie mit NSAID evtl. in Kombination mit retardierten Opioiden und/oder Regionalanästhesieverfahren in Verbindung mit einer Bedarfsmedikation aus intravenösen oder oralen Opioiden zur Coupierung von Schmerzspitzen verwendet.

Entsprechend dieser Vorgaben entwickelten wir nun ein Studiendesign, welches das postoperative schmerztherapeutische Vorgehen gut standardisiert abbildet mit dem Ziel, ein möglichst umfassendes Bild der postoperativen Phase nach Brustoperationen zu dokumentieren und damit patientenrelevante Unterschiede einer perioperativen analgetischen Therapie mit Parecoxib/Valdecoxib und/oder Paracetamol möglichst realitätsnah zu erfassen.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Allgemeines**

Nach positivem Votum durch die zuständige Ethikkommission untersuchten wir in einer prospektiven, randomisierten und placebokontrollierten Doppelblindstudie in der Zeit vom 22.10.2003 - 24.06.2004 160 gynäkologische Patienten im Alter von 19 bis 78 Jahren, die sich an der Universitäts-Frauenklinik in Marburg einem elektiven Eingriff an der Brust in Allgemeinanästhesie unterzogen.

In einem faktoriellen Cross-over-Design sollte der Einfluss einer perioperativen Analgesie mit Parecoxib/Valdecoxib und/oder Paracetamol placebokontrolliert auf die postoperative Analgesie, Opioidverbrauch, opiatassoziierte Nebenwirkungen, Patientenzufriedenheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst werden.

### **2.2. Ein- und Ausschlusskriterien**

Es wurden Patienten eingeschlossen, welche sich einem elektiven Eingriff an der Brust in Allgemeinanästhesie unterzogen. Dabei handelte es sich in erster Linie um Probenentnahmen aus der Brust (Mamma-Tumorektomie, Mamma-TE) bei suspektem und brusterhaltende Mammachirurgie bei malignem Befund (brusterhaltende Therapie, BET), zu einem geringen Anteil um Mammaablationen oder kosmetische Mammachirurgie (Reduktionsplastik, Augmentation).

Ausschlusskriterien waren vorbestehende Leber- oder Nierenerkrankung, Blutgerinnungsstörungen, bekannte Unverträglichkeit gegenüber Paracetamol, Sulfonamiden oder COX2-Hemmern, Quincke-Ödem oder bekannte Reaktion auf NSAID in der Anamnese, schweres Asthma (vorausgegangene stationäre Aufnahme wegen Asthma oder Dauermedikation mit  $\beta$ 2-Mimetika und/oder Kortikoiden), ein Alter < 18 Jahre, ambulante Eingriffe sowie fehlendes Einverständnis des Patienten.

## **2.3. Fallzahlkalkulation**

Die Fallzahlkalkulation erfolgte mittels Poweranalyse aufgrund einer angenommenen klinisch relevanten Reduktion im postoperativen Opioidverbrauch von 30%<sup>26;50</sup> und einer Standardabweichung von 2/3 der angenommenen Differenz. Bei einer Power von 84% ( $\beta=0,16$ ) und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ( $\alpha=0,05$ ) ergab sich eine Fallzahl von 35 pro Gruppe. Diese wurde, um Ausfälle zu kompensieren, auf 40 pro Gruppe erhöht, so dass letztlich  $4 \times 40 = 160$  Patienten randomisiert wurden.<sup>79</sup>

## **2.4. Studienmedikamente**

### **2.4.1. Parecoxib: Dynastat<sup>®</sup>, (Pfizer) –Valdecoxib: Bextra<sup>®</sup> (Pfizer)**

#### **2.4.1.1. Cyclooxygenasehemmung**

Die Cyclooxygenasen (COX) katalysieren die Bildung der Prostaglandine aus Arachidonsäure. Es existieren mehrere Isoenzyme, zu den bedeutendsten in schmerztherapeutischer Hinsicht gehören die Isoenzyme COX-1 und COX-2. Die COX-1, welche konstitutiv exprimiert wird, oxidiert Arachidonsäure zu Prostaglandin H<sub>2</sub>, welches weiter zu Prostaglandin I<sub>2</sub>, Prostaglandin E<sub>2</sub>, Prostaglandin F<sub>2</sub> und zu Thromboxan A<sub>2</sub> verstoffwechselt wird.

Prostaglandine medieren Entzündungsreaktionen und Fieber, am Magen reduziert Prostaglandin E<sub>2</sub> die Sekretion der Magensäure und stimuliert die Bildung von bikarbonathaltigem Schleim, weitere Wirkorte finden sich in der Niere und im Rückenmark.

Für die antiinflammatorische Wirkung der COX-Hemmung wird in erster Linie die Hemmung der durch Zytokine induzierbaren COX-2 verantwortlich gemacht, wohingegen die COX-1 Hemmung zur Bildung von gastrointestinalen Blutungen durch Mehrproduktion von Magensäure und reduzierte Bildung protektiven Schleims beiträgt.<sup>12</sup> Ebenso führt die Hemmung der COX-1 über

eine Verminderung der Thromboxan A<sub>2</sub>-Bildung zu einer verminderten Thrombozytenaggregation.

Parecoxib (Dynastat®) ist ein parenterales Prodrug von Valdecoxib (Bextra®), der oralen Applikationsform. Beide Substanzen wirken über eine selektive hochaffine Hemmung der COX-2,<sup>31</sup> wodurch sie analgetische Wirkungen entfalten, ohne die COX-1 vermittelten Nebenwirkungen der konventionellen unselektiven COX-Hemmer zu besitzen.

Parecoxib und Valdecoxib zeigen gute analgetische Eigenschaften, ein opioid-sparender Effekt konnte im postoperativen Setting in verschiedenen Populationen gezeigt werden<sup>14;15;36;49;50</sup>.

Valdecoxib ist eine Substanz aus der Gruppe der Sulfonamide und vermittelt hierüber, aber nicht ausschließlich, auch einen Teil seiner allergenen Potenz. So führten ernsthafte Hautreaktionen einschließlich des Stevens-Johnson-Syndroms sowie Bedenken hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit von Valdecoxib seitens der europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) zu einer Rücknahme der Zulassung der Substanz am 13.10.2005<sup>25</sup> nachdem Pfizer den Vertrieb bereits am 08.04.2005 gestoppt hatte. Das Prodrug Parecoxib besitzt weiterhin die Zulassung in der Europäischen Union, nicht jedoch in den USA oder der Schweiz.

#### **2.4.1.2. Pharmakokinetik**

Maximale Plasmaspiegel werden etwa 3 Stunden nach oraler Einnahme von Valdecoxib erreicht, die Bioverfügbarkeit liegt bei 83%. Das Prodrug Parecoxib wird nach Injektion rasch in der Leber zu Valdecoxib hydrolysiert, wobei maximale Plasmakonzentrationen bereits nach 30 Minuten erreicht werden. Die Proteinbindung beträgt 98%, Valdecoxib wird zudem noch extensiv an Erythrozyten gebunden. Der Metabolismus erfolgt über verschiedene Abbauewege in der Leber (Cytochrom P450 (CYP), CYP3A4, CYP2C9 und über CYP-unabhängige Glukuronidierung der Sulfonamid-Untereinheit). Dabei



entsteht ein aktiver Metabolit (ca. 10% der Valdecoxib-Plasmakonzentration) mit einer deutlich schwächeren COX-2-Inhibition. 5% von Valdecoxib werden unverändert renal oder über die Faeces ausgeschieden, die Eliminationshalbwertszeit beträgt 8-11 Stunden.<sup>62;63</sup>

#### **2.4.2. Paracetamol: Benuron® (Novartis) – Perfalgan® (Bristol-Myers Squibb)**

Paracetamol wurde erstmals 1878 von dem amerikanischen Chemiker Harmon Northrop Morse synthetisiert, fand als Analgetikum aber erst Mitte des letzten Jahrhunderts in die klinische Anwendung.<sup>51</sup> Der Wirkmechanismus in vivo ist gegenwärtig immer noch nicht gänzlich geklärt, es konnten Einflüsse auf das Cyclooxygenasesystem, insbesondere eine im Vergleich zur COX-1 Hemmung starke COX-2 Hemmung,<sup>35</sup> eine postulierte COX-3-Hemmung,<sup>32</sup> Einflüsse auf das Endocannabinoid<sup>34</sup>- und Serotoninsystem<sup>34</sup> nachgewiesen werden.

Paracetamol hat perioperativ ebenfalls gute analgetische Eigenschaften und eine opioid-sparende Potenz.<sup>26</sup>

##### **2.4.2.1. Cyclooxygenasehemmung**

Paracetamol reichert sich im Gegensatz zu den sauren NSAID nicht in entzündetem Gewebe oder im Magen an, hierdurch wird in Verbindung mit der stärkeren COX-2-Hemmung der deutlich geringere Effekt auf Ausbildung von Magen-Darm-Ulcera sowie die fehlende Beeinflussung der Thrombozytenaggregation erklärt.<sup>12</sup> Eine zentrale Wirkung des Paracetamols wird schon länger angenommen, neuere Arbeiten postulieren als Wirkmechanismus eine Hemmung der im Hirncortex vorkommenden COX-3,<sup>16</sup> die Relevanz hiervon bleibt aber unklar<sup>32</sup>.

#### **2.4.2.2. Weitere Wirkmechanismen**

Darüber hinaus konnten Interaktionen von Paracetamol mit verschiedenen Signaltransduktionswegen beobachtet werden. So bindet zum Beispiel N-Arachidonoylphenolamin, ein Metabolit des Paracetamols, an den Vanilliodrezeptor TRPV1 auf nozizeptiven Nerven, hemmt die Wiederaufnahme des endogenen Cannabinoids Anandamid und vermittelt darüber möglicherweise analgetische Wirkungen.<sup>13;34</sup> Über serotoninerge Modulation absteigender hemmender Neurone sind auch analgetische Effekte erklärbar,<sup>34</sup> ebenso konnte eine Beeinflussung des endogenen Opioid- und NO-Systems nachgewiesen werden.<sup>11;64</sup>

#### **2.4.2.3. Pharmakokinetik**

Maximale Plasmaspiegel werden bei oraler Zufuhr nach 30 bis 90 Minuten erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 1,5 bis 2,5 Stunden, der Metabolismus erfolgt hauptsächlich hepatisch durch Glucuronidierung und anschließende renale Elimination. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 70-90%, wobei die klinische Wirkung mit der Plasmakonzentration korreliert. Die Wirkdauer beträgt bei Einmalgabe etwa 4-6 Stunden.<sup>58</sup>

Die intravenöse Applikation Perfalgan® zeigt einen Wirkbeginn 5-10 Minuten nach Infusion mit einem Wirkmaximum innerhalb der ersten Stunde, der analgetische Effekt hält ebenfalls 4-6 Stunden an.<sup>9</sup>

#### **2.4.3. Rescue-Medikation**

Zur Therapie von trotz Studienmedikation vorhandenen Schmerzen wurde Piritramid (Dipidolor®) als Rescue-Analgetikum verwendet. Es handelt sich dabei um ein Opioid-Analgetikum (reiner  $\mu$ -Agonist) mit einer analgetischen Potenz von 0,7 im Verhältnis zur Wirkstärke von Morphin. Ein zunächst im Vergleich zu Morphin propagierter geringerer emetischer Effekt<sup>44</sup> konnte in

späteren Untersuchungen nicht repliziert werden.<sup>7</sup> Piritramid hat bei intravenöser Applikation eine Wirkdauer von 5-8 Stunden, der Metabolismus erfolgt rein hepatisch. Nebenwirkungen sind - wie bei anderen Opioiden – Übelkeit, Spedierung, Hypotonie, Atemdepression, Juckreiz und Obstipation.

## **2.5. Verwendete Tests und Fragebögen**

- Präoperativer Fragebogen: Befindlichkeitsstörung/SF12
- Fast-Tracking Kriterien
- Trieger-Test
- Numerische Rating Skala (NRS)
- Postoperativer Fragebogen: Beurteilungsbogen, PPP33
- Dokumentation der aufgetretenen Nebenwirkungen
- 8 Wochen postoperativ standardisiertes Telefoninterview

### **2.5.1. Präoperativer Fragebogen**

Der präoperative Fragebogen bestand aus zwei Teilen: der deutschen Übersetzung des (*revised*) 12-item Short-Form Health Survey sowie einer Zusammenfassung von Fragen, um das Risiko unerwünschter Ereignisse nach der Narkose abzuschätzen.

SF-12 Health Survey: hierbei handelt es sich um einen weit verbreiteten Test, der durch Regressionsverfahren aus dem SF-36 Fragebogen gewonnen wurde. Der SF-12 und der SF-36 dienen der krankheitsübergreifenden Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität. Während der SF-36 noch eine Untergliederung von 2 Hauptdimensionen in 8 Subskalen zulässt, erlaubt der SF-12 aufgrund der geringen Anzahl von Fragen nur die Erfassung dieser 2 Hauptdimensionen, des psychischen und des körperlichen Summenscores. Er erreicht etwa 80% der Präzision des SF-36,<sup>55</sup> ist jedoch mit seinen 12 Fragen deutlich weniger umfangreich als der SF-36. Die Auswertung erfolgt mittels eines vorgegebenen Algorithmus durch ein SPSS-Script. Obwohl der SF-12

Fragebogen ursprünglich durch Untersuchungen an der amerikanischen Bevölkerung entwickelt wurde, handelt es sich bei der revidierten Version um ein an die deutsche Bevölkerung angepasstes und an ihr in verschiedenen Populationen validiertes Instrument.<sup>29;45</sup>

Die zusätzlichen Fragen konzentrierten sich auf vorbestehende Beschwerden, die sich potentiell auf das postoperative Outcome auswirken könnten, Prädiktoren für postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)<sup>1</sup> wie Reisekrankheit, Migräne, Kopfschmerzen, Empfindlichkeit gegen Übelkeit und Erbrechen, Aufregung vor der Operation, erfasst auf einer 4-Punkt-Likert-Skala (nie/selten/oft/sehr oft; nein/wenig/ziemlich/sehr; nein/leicht/mittel/stark), gefolgt von Zigaretten- und Kaffeeconsum (Stück/Tassen). Als letztes wurde die Zahl des bisherigen Allgemeinanästhesien abgefragt, gefolgt von der Anzahl der dabei aufgetretenen Probleme wie PONV, Shivering; Schmerzen, Halsschmerzen, Kopfschmerzen und sonstigen Problemen.

### **2.5.2. Fast-Tracking Kriterien**

Die Fast-Tracking Kriterien bestehen aus einem Summenscore, der Vigilanz, körperliche Aktivität, hämodynamische Stabilität, respiratorische Stabilität, arterielle Sauerstoffsättigung, postoperative Schmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen zusammenfasst, um die Möglichkeit einer direkten Patientenverlegung vom OP auf periphere Stationen unter Auslassung des Überwachungs- und personalintensiven Aufwachraumes abschätzen zu können. Sie dienen damit als Indikator für den Grad der Restitution nach Allgemeinanästhesie und als Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit der Gabe von i.v.-Analgetika oder Antiemetika.<sup>76</sup>

Die einzelnen Parameter werden anhand einer Punkteskala bewertet (siehe Tabelle), die einzelnen Punkte werden addiert. Die Fast-Tracking Kriterien gelten als erfüllt, wenn der Summenscore mindestens 12 beträgt, jedoch kein Parameter mit weniger als einem Punkt bewertet wurde. White konnte 1999 nachweisen, dass nach Erfüllung der Fast-Tracking Kriterien nur 7% der

Patienten, welche eine Propofolnarkose und Antiemetikaprophylaxe erhalten hatten, im weiteren Verlauf analgetisch oder antiemetisch behandelt werden mussten.<sup>76</sup>

**Tabelle 1: Fast-Tracking Kriterien nach White<sup>76</sup>**

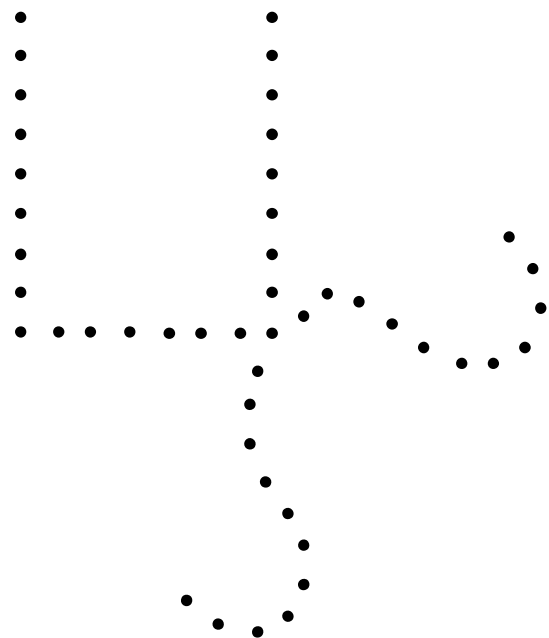
	<b>0 Punkte</b>	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte</b>
<b>Vigilanz</b>	nur durch Rütteln erweckbar	durch leichte Stimulation erweckbar	wach und orientiert
<b>Körperliche Aktivität</b>	kann Extremitäten nicht bewegen	kann Extremitäten mit Einschränkungen bewegen	kann Extremitäten uneingeschränkt bewegen
<b>Hämodynamische Stabilität</b>	RR > 30% unter Ausgangswert	RR 15-30% unter Ausgangswert	RR < 15% unter Ausgangswert
<b>Respiratorische Stabilität</b>	Dyspnoe mit schwachem Hustenstoß	Tachypnoe mit ausreichendem Hustenstoß	kann problemlos tief durchatmen
<b>Arterielle Sauerstoffsättigung</b>	SaO <sub>2</sub> < 90% mit O <sub>2</sub>	Benötigt O <sub>2</sub>	SaO <sub>2</sub> > 90% mit Raumluft
<b>Postoperative Schmerzen</b>	Anhaltend starke Schmerzen	Schmerzen, die mit i.v.-Analgetika kontrollierbar sind	keine / leichte Schmerzen
<b>Übelkeit / Erbrechen</b>	anhaltende Übelkeit / Erbrechen	Vorübergehende Übelkeit / Erbrechen	keine / leichte Übelkeit, kein Erbrechen

Wir registrierten den Zeitpunkt nach Extubation, zu welchem die Fast-Tracking Kriterien erstmals erfüllt waren. Die Vigilanz wurde durch Ansprache oder Rütteln überprüft, körperliche Aktivität auf Aufforderung, hämodynamische Stabilität und arterielle SaO<sub>2</sub> anhand der nicht-invasiven Blutdruckmessung und Pulsoximetrie im perioperativen Monitoring, respiratorische Stabilität, Schmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen durch Patientenbeobachtung und Patientenbefragung.

### 2.5.3. Trieger-Test

Abbildung 1: Trieger-Test

Bei dem Trieger-Test handelt es sich um einen 1969 von N. Trieger entwickelten Test, welcher die postoperative Erholung kognitiver und motorischer Funktionen eines Patienten erfasst. Er besteht aus 46 einzelnen Punkten auf A4-Format, die in nebenstehender Form angeordnet sind. Der Patient wird gebeten, unter Ausgleich einer evtl. bestehenden Sehschwäche, diese Punkte mittels eines Stiftes zu verbinden. Die hierfür erforderliche Zeit wird ermittelt, ebenso die Anzahl der dabei verfehlten Punkte, aus diesen Werten wird ein Score berechnet.<sup>57;74</sup>



Wir führten den Trieger-Test 30 Minuten post extubationem durch.

### 2.5.4. Numerische Rating Skala (NRS)

Um die Schmerzintensität zu den einzelnen Befragungszeitpunkten zu messen, benutzen wir eine Numerische Rating Skala. Hierbei wird der Patient gebeten, seine Schmerzen auf einer Skala von 0 bis 10 einzuordnen, wobei 0 für „gar kein Schmerz“ stehe und 10 für „maximal vorstellbare Schmerzen“ (NRS-11).

Die NRS-11 ist ein weit verbreitetes und der VAS vergleichbares Instrument um Schmerzintensitäten zu messen.<sup>8;77</sup>

### **2.5.5. Postoperativer Fragebogen**

Der postoperative Fragebogen bestand wiederum aus zwei Teilen: der erste Teil erfasste Einschätzungen der Patienten bezüglich der Anästhesiequalität und aufgetretener Beschwerden, der zweite Teil bestand aus dem von W. Bündgen et al. entwickelten PPP33-Fragebogen.

#### **2.5.5.1. VAS 100 mm**

Zuerst erfassten wir die Einschätzung der Narkose insgesamt, sowie die der Narkoseverträglichkeit auf einer 100 mm Visuellen Analog Skala (VAS). Bei der VAS handelt es sich um ein etabliertes Verfahren, um sowohl Schmerzen als auch Patientenbeurteilungen zu messen.<sup>77</sup>

Die Patienten sollten in einem 100 mm langen, unskalierten Dreieck (siehe Abbildung) die Position mit einem senkrechten Strich markieren, an der sie ihre persönliche Erfahrung am ehesten ansiedeln würden. Die beiden Extreme waren mit „extrem schlecht“ = 0 mm und „extrem gut“ = 100 mm beschriftet.

**Abbildung 2: VAS 100 mm**



Die Werte wurden ermittelt indem mit einem Lineal eine Verbindungslinie zwischen dem Schnittpunkt der Linien links und dem Mittelpunkt der senkrechten Linie rechts gezeichnet, sowie nachfolgend die Länge der Linie in mm vom Ausgangspunkt links bis zum Schnittpunkt der vom Patienten

eingetragenen Markierung gemessen wurde. Dies war nötig, um eine eventuell schräge Linienführung des Patienten zu berücksichtigen.

#### **2.5.5.2. Bewertung der größten Belastung nach der Narkose**

Weiter waren die Patienten gebeten, aus einer Liste mit 8 häufigen postoperativen Beschwerden (Schmerzen im Op-Gebiet, Andere Schmerzen (Kopf-, Hals-, Rückenschmerzen), Übelkeit/Erbrechen, Kältezittern/Frösteln, Schwindel, Müdigkeit, schlechte Stimmung/Gemütslage, Anderes (als Freitext)) diejenige auszuwählen, welche sie am meisten belastet hatte.

#### **2.5.5.3. Einschätzung von Problemen und Zufriedenheit mit Analgesie**

Schließlich erfassten wir die Aussagen „Ich war müde“, „Ich hatte Schmerzen“ und „Wenn ich wieder operiert werden müsste, hätte ich gerne das gleiche Schmerzmittel“ auf einer 4-Punkt-Likert-Skala („Trifft überhaupt nicht zu“, „Trifft wenig zu“, „Trifft zu“ und „Trifft sehr zu“). Schließlich sollten die Patienten ihre Schmerzbehandlung ebenfalls auf einer 4-Punkt-Likert-Skala einschätzen: „Meine Schmerzbehandlung war...“ („Schlecht“, „Mäßig“, „Gut“ und „Hervorragend“)

#### **2.5.5.4. PPP-33-Fragebogen (Patientenbeurteilung in der perioperativen Phase)**

Der PPP-33-Fragebogen wurde zu Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung im Krankenhaus entwickelt und umfasst die wichtigsten Aspekte der perioperativen Behandlung und Betreuung der Patienten.<sup>19</sup> Er soll durch eine möglichst umfassende Bewertung der verschiedenen Aspekte des gesamten perioperativen Settings durch den Patienten eine bestmögliche Erfassung der Patientenzufriedenheit ermöglichen, ohne auf bestimmte Aspekte (Schmerzen,



Übelkeit) oder Fachdisziplinen (Anästhesie, Chirurgie, Pflege) beschränkt zu sein.<sup>22</sup>

Er erfasst sowohl demographische Daten (Alter, Familienstand, soziale Situation, Schulabschluss, Beruf, bisherige Operationen), als auch einen Fragenkatalog von 33 Fragen, die auf einer 4-Punkt-Likert-Skala („Traf nicht zu/Traf nie zu“, „Traf eher weniger zu“, „Traf weitgehend zu“, „Traf voll zu/Traf immer zu“) zu beantworten sind.

Die 33 Fragen des vorliegenden PPP33-Fragebogens entstanden in der Arbeitsgruppe um Eberhart et al aus einer initialen Liste von 198 Punkten, zusammengetragen mittels systematischer Literaturrecherche, Auswertung bereits existierender Fragebögen und Fokusgruppeninterviews mit Patienten, Ärzten und Pflegekräften, welche in mehreren Arbeitsschritten interdisziplinär (Patienten, Ärzte und Pflegepersonal) auf die finalen 33 Fragen kondensiert werden konnten. Im Verlauf dieser Kondensation wurden mehrstufig unter anderem Fragen eliminiert, welche von befragten Patienten als irrelevant betrachtet wurden oder die Probleme betrafen, welche zu selten auftraten, als dass sie eine hinreichende Diskrimination erlauben würden.<sup>22</sup>

Die 33 Fragen wiederum lassen sich für die Auswertung 8 Dimensionen zuordnen:<sup>22</sup>

---

**Tabelle 2: Dimensionen des PPP33-Fragebogens**

---

Information	Grad und Qualität der perioperativen Informationsübermittlung
Patientenautonomie	Wiedererlangung einfacher Fähigkeiten zum Erhalt einer gewissen Autonomie
Kommunikation	Kommunikation mit dem Krankenhauspersonal
Körperliche Beschwerden	körperliche Beschwerden, abgesehen von Schmerzen
Schmerzen	Schmerzen sowie globales Schwäche- und Erschöpfungsgefühl
Ruhe/Regeneration	Möglichkeit zur Regeneration nach dem Eingriff
Angst	perioperative Angst und damit u.U. assoziiertes Kältegefühl
Hotelleistungen	

---

Zusammenfassend lässt sich ein Summenscore bilden, der alle Fragen auf einer Skala von 1 (schlechtestes Ergebnis; alle Fragen negativ bewertet) und 100 (bestes Ergebnis; alle Fragen positiv bewertet) abbildet. Die einzelnen Dimensionen wurden für eine bessere Vergleichbarkeit in Anlehnung an die Gradierung im Fragebogen auf eine Skala von 1 (schlechtester Wert) bis 4 (bester Wert) heruntergebrochen.

#### **2.5.6. Dokumentation aufgetretener Beschwerden und Nebenwirkungen**

Aufgetretene Befindlichkeitsstörungen wurden durch Patientenbeobachtung und Patientenbefragung sowie aus der Dokumentation in der Patientenakte erfasst. Dokumentiert wurde der Zeitpunkt des Auftretens, Dauer und Art des Ereignisses sowie die eventuell erforderlich pflegerische und/oder pharmakologische Therapie. Hierfür stand für die ersten 24 Stunden

postoperativ ein Überwachungsbogen zur Verfügung. Später eingetretene Ereignisse wurden zusätzlich protokolliert.

#### **2.5.7. Standardisiertes Telefoninterview 8 Wochen postoperativ**

Die Patienten wurden vor ihrer Entlassung aus der Klinik über die telefonische Befragung informiert und etwa 8 Wochen nach ihrem OP-Termin unter der Telefonnummer kontaktiert, welche sie bei der stationären Aufnahme angegeben hatten. Im Falle der Nichterreichbarkeit wurden bis zu 3 Wiederholungsanrufe unternommen.

Das Telefoninterview enthielt zur Verlaufsbeurteilung alle Fragen des SF-12-Fragebogens, zusätzlich Fragen zur Veränderung des Gesundheitszustandes seit der Operation, zu Änderungen in der Dauermedikation, zu erfolgter Rehabilitation/AHB, zu Wundheilungsstörungen, zu Schmerzen sowie zu Änderungen im Schlafverhalten.

### **2.6. Allgemeiner Ablauf der Studie**

Vor Studienbeginn erfolgte durch den Studienleiter computergestützt die Randomisierung der 160 Patientennummern zu den vier Studiengruppen Parecoxib/Paracetamol (PP), Parecoxib/Placebo (PX), Paracetamol/Placebo (PC) sowie Placebo/Placebo (PP). Die Patienten wurden in der Zeit vom 22.10.2003 bis 24.06.2004 sukzessive aus dem OP-Programm der Universitäts-Frauenklinik in Marburg unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien rekrutiert, nach Erteilung des schriftlichen Einverständnisses erfolgte die Zuteilung der jeweils nächsten Patientenummer und damit entsprechend der Randomisierung die Zuteilung der jeweiligen Behandlungsgruppe.

Die erste Dosis der entsprechenden Analgetika wurde intraoperativ verabreicht, Paracetamol wurde i.v. in Form von Perfalgan® appliziert, Patienten der Parecoxibgruppen erhielten Dynastat® i.v.. Diese Medikation wurde

postoperativ oral (Bextra<sup>®</sup>, Benuron<sup>®</sup>) für 12 Stunden beibehalten. Darüber hinaus erhielten die Patienten keine weiteren NSAID, als Rescue-Medikation bei Schmerzen stand Dipidolor<sup>®</sup> (Piritramid) i.v. sowohl im Aufwachraum als auch auf den peripheren Stationen auf Anforderung zur Verfügung.

Die Betreuung der Studienpatienten, Erhebung der Daten und unerwünschter Ereignisse erfolgte durch zwei an der Studie beteiligte Doktoranden.

## **2.7. Detaillierter Ablauf der Studie**

### **2.7.1. Präoperative Phase**

Die Patienten wurden am im Rahmen der Prämedikationsvisite von einem der Prüfarzte über die Narkosedurchführung sowie die Studie aufgeklärt, unterzeichneten die Einwilligung in die Narkose sowie ggf. eine Einverständniserklärung bezüglich der Studie und erhielten eine Version der Patienteninformation sowie den präoperativen Fragebogen (*Anhang; SF12/Befindlichkeitsstörungen*). Sie wurden gebeten, diesen Fragebogen vor der Operation auszufüllen, um eventuell bereits bestehende Beschwerden und Risikofaktoren zu erfassen.

Die medikamentöse Prämedikation bestand am Vorabend der Operation aus 20 mg Tranxilium<sup>®</sup> (Dikaliumclorazepat) peroral, sowie etwa eine Stunde vor Narkosebeginn aus 7,5 mg Dormicum<sup>®</sup> (Midazolam) oral. Hinzu kam bei entsprechender Indikationsstellung eine Aspirationsprophylaxe mit Paspertin<sup>®</sup> (Metoclopramid) 10 mg und Ranitic<sup>®</sup> (Ranitidin) 150 mg peroral am Morgen der Operation.  $\beta$ -Blocker und Calciumantagonisten wurden am Operationsmorgen in üblicher Dosis weiter verabreicht, andere Dauermedikation wurde für den Eingriff pausiert.

### **2.7.2. Narkoseführung**

Die Einleitung der Narkose erfolgte mit Fentanyl 0,2 mg sowie Propofol 2 mg/kg KG. Im Falle einer Intubationsnarkose wurde Mivacron® (Mivacurium) 0,2 mg/kg KG als Muskelrelaxanz verwendet, Larynxmasken wurden ohne Muskelrelaxanz plziert. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mit Propofol und Fentanyl, bei längeren Eingriffen auch zusätzlich mit Remifentanyl (Ultiva®) nach Maßgabe des betreuenden Anästhesisten. Weiterhin erhielten die Patienten eine antiemetische Prophylaxe mit 12,5 mg Dolasetron (Anemet®) sowie 8 mg Dexamethason (Fortecortin®) nach Narkoseeinleitung. Die Gabe von weiteren NSAID (Voltaren supp., Novalminsulfon) war nicht zulässig, die sonstige Narkoseführung nicht reglementiert.

### **2.7.3. Studienmedikation**

Die Vorbereitung der i.v. Studienmedikation erfolgte durch einen der nicht an der Narkosedurchführung beteiligten Prüfarzte unmittelbar präoperativ, die orale Studienmedikation wurde vor Studienbeginn entsprechend der Randomisierung auf mit Patientennummer und Einnahmezeitpunkt versehene Umschläge verteilt, diese wurden verschlossen und postoperativ den jeweiligen Patienten zur Einnahme überlassen.

**Tabelle 3: Randomisation, Studiendesign**

	Parecoxib/ Paracetamol (PP)	Parecoxib/ Placebo (PX)	Paracetamol/ Placebo (PC)	Placebo/ Placebo (PL)
30 Minuten vor Ende der Operation	40 mg Parecoxib (Dynastat <sup>®</sup> ), 1000 mg Paracetamol (Perfalgan <sup>®</sup> ) i.v.	40 mg Parecoxib (Dynastat <sup>®</sup> ) i.v. 100 ml 0,9% NaCl-Lösung	1000 mg Paracetamol (Perfalgan <sup>®</sup> ) i.v. 100 ml 0,9% NaCl-Lösung	2x100 ml 0,9% NaCl- Lösung
4 Stunden postoperativ	1 g Paracetamol (Benuron <sup>®</sup> ) p.o.	2 Tbl. Placebo p.o.	1 g Paracetamol (Benuron <sup>®</sup> ) p.o.	2 Tbl. Placebo p.o.
8 Stunden postoperativ	40 mg Valdecoxib (Bextra <sup>®</sup> ) p.o. 1 g Paracetamol (Benuron) p.o.	40 mg Valdecoxib (Bextra <sup>®</sup> ) p.o. 2 Tbl. Placebo p.o.	1 g Paracetamol (Benuron <sup>®</sup> ) p.o. 1 Tbl. Placebo p.o.	3 Tbl. Placebo p.o.
12 Stunden postoperativ	1 g Paracetamol (Benuron <sup>®</sup> ) p.o.	2 Tbl. Placebo p.o.	1 g Paracetamol (Benuron <sup>®</sup> ) p.o.	2 Tbl. Placebo p.o.

Etwa ½ Stunde vor Operationsende erhielten die Patienten durch den behandelnden Anästhesisten entsprechend der Randomisierung intravenös die erste Dosis des Analgetikums. Diese bestand, je nach Gruppe, aus 1000 mg Perfalgan® als 100 ml Kurzinfusion, 40 mg Dynastat in 100 ml isotoner NaCl-Lösung als Kurzinfusion bzw. aus 2x100 ml isotoner NaCl-Lösung im Falle von Placebo. Die entsprechenden Infusionslösungen waren neutral mit der Patientennummer beschriftet, so dass der Inhalt nicht zu erkennen war (double dummy).

Die gleichen Medikamente wurden postoperativ oral nach einem festen Schema beibehalten. So erhielten Patienten der Paracetamol-Gruppen 4, 8, und 12 Stunden postoperativ jeweils 1000 mg Paracetamol oral, Patienten der Parecoxib-Gruppen aufgrund der längeren Halbwertszeit 8 Stunden postoperativ 40 mg Valdecoxib (Bextra®). Patienten der Placebo-Gruppen erhielten 4, 8 und 12 Stunden postoperativ farblose Placebo-Tabletten.

In allen Gruppen wurde die Zahl der Tabletten mit Placebo so ergänzt, dass 4, 8 und 12 Stunden postoperativ jeweils 2 bzw. 3 Tabletten zur Verfügung standen, damit die doppelte Verblindung gewährleistet werden konnte. Die Umschläge des jeweiligen Patienten wurden von den Doktoranden postoperativ zusätzlich mit der Uhrzeit der Einnahme versehen und dem Patienten nach Verlassen des Aufwachraums unter dem Hinweis auf die Einnahmezeiten mit auf das Zimmer gegeben. Hier wurde die Einnahme sowohl vom Pflegepersonal der peripheren Stationen als auch von den Doktoranden kontrolliert.

#### **2.7.4. Postoperative Phase**

Bei Narkoseausleitung waren die Doktoranden anwesend, die den Zeitpunkt dokumentierten, zu dem der Patient die *Fast-Tracking-Kriterien*<sup>76</sup> erstmalig erfüllte. 30 Minuten post extubationem wurde der *Trieger-Test*<sup>57</sup> durchgeführt, bei welchem die Patienten gebeten wurden, mit einem Bleistift die einzelnen Punkte auf dem Testblatt miteinander zu verbinden. Hierbei wurde die hierfür erforderliche Zeit gemessen, sowie die Anzahl der Punkte registriert, die der Patient verfehlt hatte.

Bei Schmerzen erhielten die Patienten 3,75 mg Dipidolor® (Piritramid) als Bolus intravenös durch das Pflegepersonal des Aufwachraums sowie das der peripheren Stationen. Auf NSAID außerhalb der planmäßigen Studienmedikation wurde innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ verzichtet.

Weiterhin erfolgte 1 Stunde sowie 24 Stunden postoperativ durch die Doktoranden eine Schmerzvisite, bei der die Patienten gebeten wurden, ihre momentanen Schmerzen anhand einer Numerischen Rating Skala (NRS) einzuschätzen. Zu diesen Zeitpunkten wurden sie auch gebeten, aufgetretene Beschwerden zu schildern. Unabhängig davon wurden anhand persönlicher Beobachtungen oder anhand von Eintragungen in der Akte der Patienten Beschwerden wie postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV), Schmerzen, Shivering usw. wenn möglich mit Zeitpunkt des Auftretens sowie Art der Behandlung dokumentiert. Eine Erfassung des Dipidolorverbrauchs erfolgte im Aufwachraum mit dem Zeitpunkt der Anforderung, 1 Stunde und 24 Stunden postoperativ wurde die kumulative Dipidolordosis dokumentiert.

Zum Zeitpunkt der zweiten Schmerzvisite (24 Stunden postoperativ) wurde den Patienten der *postoperative Fragebogen* ausgehändigt, und diese gebeten, ihn am gleichen Tag noch auszufüllen. Am zweiten postoperativen Tag wurde der Fragebogen wieder abgeholt und eventuell aufgetretene Probleme in der Bearbeitung mit dem Patienten besprochen.

8 Wochen postoperativ wurden die Patienten zu Hause telefonisch kontaktiert und ein standardisiertes Telefoninterview durchgeführt.

Die erhobenen Daten wurden elektronisch in einer Microsoft Access-Datenbank pseudonymisiert gespeichert, mit den MS-Access-Abfragefunktionen aggregiert und mit SPSS® 14 (IBM, Chicago, IL, USA) und JMP® 6 (SAS, Cary, NC, USA) statistisch ausgewertet. Die Erstellung der Grafiken erfolgte mit SPSS® 17 und Statview® 5 (SAS, Cary, NC, USA). Ein  $\alpha < 0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet, eine Adjustierung der p-Werte fand nicht statt.



### 3. Ergebnisse

Von 182 gescreenten konnten 160 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Bei 5 Patienten kam es im Verlauf zum Abbruch der Studie (0 Parecoxib/Paracetamol, 1 Parecoxib (Kommunikationsprobleme ohne Dolmetscher), 2 Paracetamol (Entlassung gegen ärztlichen Rat am Morgen des ersten postoperativen Tages, Anhaltende Übelkeit und Erbrechen), 2 Placebo (Hypotonie und Asystolie im Rahmen der Narkoseeinleitung, Abbruch wegen bereits präoperativer Schmerzen)). Die erhobenen Daten wurden im Rahmen einer Intention-to-treat Analyse bis zum Austrittszeitpunkt in die Auswertung eingeschlossen.

**Tabelle 4: Demographische Daten, OP-und Narkosecharakteristiken**

	Parecoxib/ Paracetamol (PP)	Parecoxib/ Placebo (PX)	Paracetamol/ Placebo (PC)	Placebo/ Placebo (PL)	p-Wert
Größe (cm)	164 (6)	165 (7)	165 (4)	165 (6)	0,601 <sup>*</sup>
Gewicht (kg)	69,0 (10,6)	69,4 (11,3)	68,7 (13,5)	68,9 (13,3)	0,905 <sup>*</sup>
Alter (Jahre)	54,0 (12,9)	51,0 (11,5)	49,0 (14,8)	51,4 (14,2)	0,545 <sup>*</sup>
Geschlecht w/m (n)	40/0	39/1	40/0	39/1	0,424 <sup>c</sup>
ASA-Klasse I/II/III (n)	15/24/1	12/25/3	19/18/3	13/24/3	0,562 <sup>c</sup>
OP-Dauer (min)	74 (40)	75 (47)	65 (40)	73 (46)	0,762 <sup>*</sup>
Narkosedauer (min)	100 (43)	103 (51)	94 (40)	103 (32)	0,910 <sup>*</sup>
ΣFentanyl (mg)	0,33 (0,11)	0,32 (0,13)	0,35 (0,17)	0,34 (0,16)	0,900 <sup>*</sup>

Alle Werte, soweit nicht anders angegeben, Mittelwert (Standardabweichung)

<sup>\*</sup> Wilcoxon/Kruskal-Wallis-Rangsummentest

<sup>c</sup> chi<sup>2</sup>-Likelihood ratio

Hinsichtlich der demographischen Daten zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen, ebenso gab es keine Unterschiede bei der OP- oder Narkosedauer oder anderen Charakteristiken der Allgemeinanästhesie, insbesondere war der intraoperative Fentanylverbrauch in den Gruppen gleich verteilt und bewegt sich für die durchschnittliche Operationsdauer im niedrigen bis moderaten Bereich. Die Studienteilnehmer sind aufgrund des Studiendesigns ganz überwiegend weiblichen Geschlechts, auch hier gibt es bei der geringen Anzahl an männlichen Probanden keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

Auch die weiteren präoperativ erhobenen Merkmale waren gleich zwischen den Gruppen verteilt.

**Tabelle 5: Art des Eingriffs**

	Parecoxib/ Paraceta- mol (PP)	Parecoxib/ Placebo (PX)	Paraceta- mol/ Placebo (PC)	Placebo/ Placebo (PL)	p- Wert <sup>c</sup>
Mamma Tumorektomie	29 (72,5%)	31 (77,5%)	29 (72,5%)	22 (55,0%)	0,1491
brusterhalten- de Therapie	5 (12,5%)	4 (10,0%)	4 (10,0%)	5 (12,5%)	0,9690
plastische OP	4 (10,0%)	3 (7,5%)	5 (12,5%)	10 (25,0%)	0,1282
Sonstige OP	2 (5,0%)	2 (5,0%)	2 (5,0%)	3 (7,5%)	0,8719

Alle Angaben n (%)

<sup>c</sup> chi<sup>2</sup>-Likelihood ratio

Von der Invasivität des Eingriffs sind diese in aufsteigender Reihenfolge angegeben. Bei der BET handelt es sich um eine Tumorexzision aus der Brust in Verbindung mit Entfernung eines Sentinel-Lymphknotens aus der Axilla, bei positivem Schnellschnitt dieses Lymphknotens gefolgt von einer kompletten Lyphadenektomie der Axilla. Bei den plastischen Operationen handelt es sich in

erster Linie um Mammaaugmentationen oder Mammareduktionsplastiken. Mastektomien als inzwischen seltene Eingriffe wurden als „sonstige OPs“ gewertet.

In der Placebogruppe finden sich tendenziell mehr plastische Operationen als in den Vergleichsgruppen, so dass hier unter Umständen etwas invasivere Eingriffe mit ex ante eventuell mehr postoperativen Beschwerden vorliegen könnten. Dies findet jedoch weder Niederschlag in der Operationszeit oder im intraoperativen Fentanylverbrauch, noch in der Anzahl der postoperativ aufgetretenen unerwünschten Wirkungen.

**Tabelle 6: Sensomotorische Erholung nach der Narkose**

	Parecoxib/ Paracetamol (PP)	Parecoxib/ Placebo (PX)	Paracetamol/ Placebo (PC)	Placebo/ Placebo (PL)	p- Wert <sup>c</sup>
Erfüllung der Fasttracking- Kriterien (min)	5,5 (4,4)	6,2 (6,7)	6,8 (5,7)	6,2 (3,9)	0,6770
Trieger-Test	52,9 (27,1)	51,6 (30,0)	55,9 (31,5)	50,5 (24,1)	0,7736

Alle Angaben Mittelwert (Standardabweichung)

<sup>c</sup> Wilcoxon/Kruskal-Wallis-Rangsummentest

Die Gabe von Paracetamol und/oder Perfalgan 30 Minuten vor Operationsende hat keinen Einfluss auf die sensomotorische Erholung nach der Narkose. Die Fasttracking-Kriterien nach White werden in allen Gruppen ohne Unterschied bei der gewählten Anästhesieform sehr schnell erreicht, auch im Trieger-Test 30 Minuten nach Extubation zeigen sich keine Unterschiede.

**Tabelle 7: Postoperative Patientenbefragung - Narkose**

	Parecoxib/ Parace- tamol (PP)	Parecoxib/ Placebo (PX)	Parace- tamol/ Placebo (PC)	Placebo/ Placebo (PL)	p-Wert <sup>c</sup>
Beurteilung der Narkose insgesamt (auf einer 100mm VAS)	95,9 (4,0)	93,4 (8,2)	92,1 (9,6)	93,2 (9,5)	0,7044 <sup>c</sup>
Beurteilung der Verträglichkeit der Narkose, (auf einer 100mm VAS)	95,8 (4,4)	89,7 (19,7)	87,3 (19,7)	91,0 (15,3)	0,3583 <sup>c</sup>
Narkose maximal positiv bewertet	28,9%	29,7%	26,3%	21,6%	0,8546 <sup>†</sup>
Verträglichkeit der Narkose maximal positiv bewertet	26,3%	32,4%	23,7%	21,6%	0,7405 <sup>†</sup>

Alle Angaben Mittelwert (Standardabweichung)

<sup>c</sup> Wilcoxon/Kruskal-Wallis-Rangsummentest

<sup>†</sup> chi<sup>2</sup>-Likelihood ratio

**Tabelle 8: Postoperative Patientenbefragung - Einschätzungen**

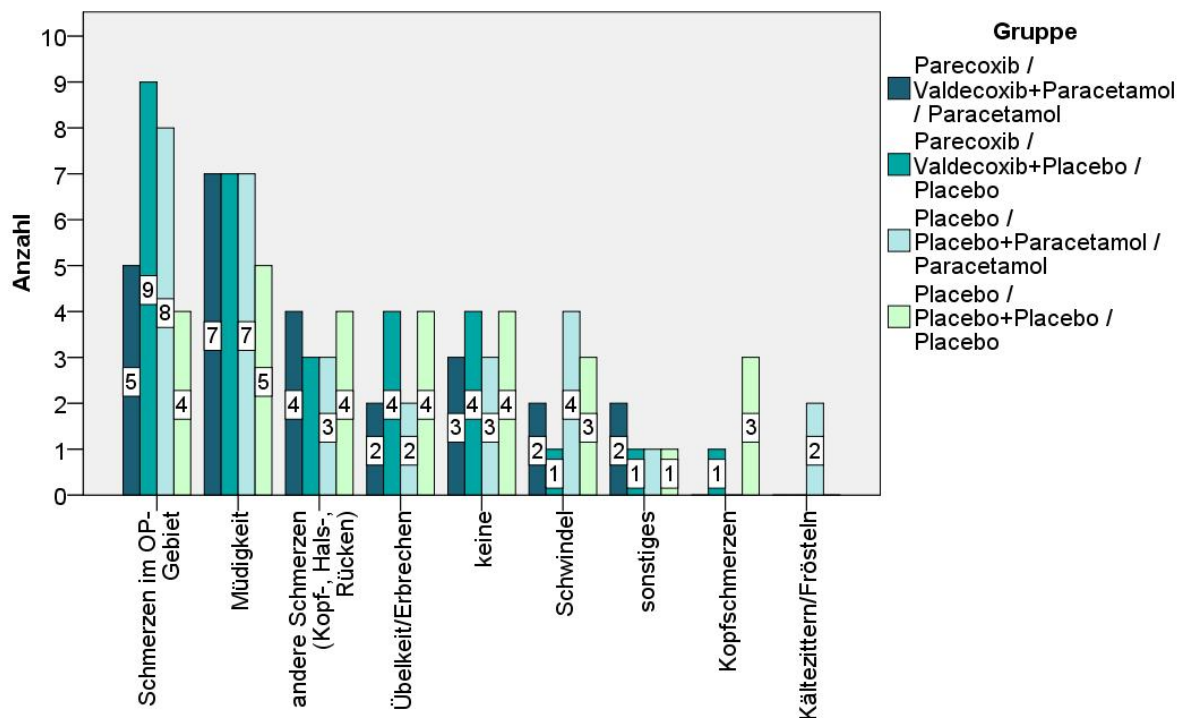
	Parecoxib/ Parace- tamol (PP)	Parecoxib/ Placebo (PX)	Parace- tamol/ Placebo (PC)	Placebo/ Placebo (PL)	p-Wert <sup>c</sup>
„Ich war müde gewesen“	2,2 (1,1)	2,3 (1,0)	2,5 (0,9)	2,3 (0,9)	0,5320 <sup>c</sup>
„Ich habe Schmerzen gehabt“	1,6 (0,6)	1,7 (0,7)	1,8 (1,0)	1,8 (0,7)	0,5619 <sup>c</sup>
„Wenn ich wieder operiert werden müsste hätte ich gerne das gleiche Schmerzmittel“	3,4 (0,8)	3,5 (0,8)	3,2 (0,9)	3,3 (0,8)	0,4451 <sup>c</sup>
„Meine Schmerzbehand- lung war...“	3,6 (0,6)	3,7 (0,5)	3,4 (0,5)	3,3 (0,5)	0,0352 <sup>c</sup>

Alle Angaben Mittelwert einer 4 punktigen Likert-Skala (Standardabweichung)

<sup>c</sup> Wilcoxon/Kruskal-Wallis-Rangsummentest

Im Wesentlichen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen, bei sehr positiven Antworten und einer hohen Anzahl an Extremwerten. In der Befragung nach der Qualität der Schmerzbehandlung findet sich ein signifikanter Unterschied. In der Subgruppenanalyse zeigt sich dieser Unterschied verstärkt zwischen Patienten, welche Parecoxib erhalten haben gegenüber denen ohne COX2-Hemmer ( $p < 0,01$ ), nicht jedoch bei Patienten mit/ohne Paracetamol.

**Abbildung 3: Größte Belastung nach der Narkose** (nur eine Angabe möglich)



Nahezu identisch zur erfassten Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse verhält sich die Einschätzung der größten Belastung nach der Narkose durch die Patienten selbst. Es dominieren Schmerzen im OP-Gebiet, gefolgt von Müdigkeit und Schmerzen in anderen Körpergebieten (vorwiegend Kopf- und Rückenschmerzen).

**Tabelle 9: Opioidverbrauch**

	Parecoxib/ Paracetamol (PP)	Parecoxib/ Placebo (PX)	Paracetamol/ Placebo (PC)	Placebo/ Placebo (PL)	p-Wert <sup>c</sup>
kumulative Piritramidgabe (mg) 1h postoperativ	1,7 (2,9)	1,5 (2,5)	0,8 (1,7)	1,3 (2,6)	0,6122 <sup>c</sup>
kumulative Piritramidgabe (mg) 24h postoperativ	2,3 (3,8)	2,3 (2,3)	2,5 (4,2)	4,0 (6,2)	0,7404 <sup>c</sup>
Patienten ohne postoperative Opioide n (%) 24h Piritramidbedarf	26 (65)	25 (62,5)	24 (60)	23 (57,5)	0,9130 <sup>t</sup>
(mg) nach Ausschluss opioidfreier Patienten	6,7 (3,3) (n=14)	6,0 (2,4) (n=15)	6,1 (4,6) (n=16)	9,3 (6,3) (n=17)	0,3519 <sup>c</sup>

Alle Angaben, sofern nicht anders angegeben, Mittelwert (Standardabweichung)

<sup>c</sup> Wilcoxon/Kruskal-Wallis-Rangsummentest

<sup>t</sup> chi<sup>2</sup>-Likelihood ratio

Eine Reduktion im 24h-Opioidverbrauch von 30-40% konnte in den Vera-Gruppen gegenüber Placebo gezeigt werden, bei großer Standardabweichung ist diese Differenz jedoch nicht signifikant. Der durchschnittliche Dipidolorbedarf ist in allen Gruppen sehr niedrig (normale Einzeldosis 3,75-7,5 mg). Es gibt keinen Unterschied in der Anzahl der Patienten, welche kein zusätzliches Analgetikum neben ihrer Studienmedikation benötigt haben. Nach Ausschluss der opioidfreien Patienten bestätigt sich der Trend zu geringerem

Opioidverbrauch in den Verumgruppen, ohne dass sich ein Vorteil einer Kombinationstherapie von Paracetamol und Parecoxib erkennen ließe.

### **3.8. Unerwünschte Ereignisse / adverse events (AEs)**

Insgesamt registrierten wir bei den 160 Patienten der Studie 107 Patienten, bei denen eine Gesamtzahl von 226 unerwünschten Ereignissen auftrat, dies entspricht durchschnittlich 2,1 unerwünschten Ereignissen pro Patient. Von diesen 226 Ereignissen waren 14 als schwerwiegend zu klassifizieren. Die Mehrzahl hiervon bezog sich auf ungeplante Folgeeingriffe, welche in 6 Fällen ihre Ursache in einer Nachblutung im Operationsgebiet hatten (3 Parecoxib/Paracetamol, 1 Paracetamol, 2 Placebo), bei den anderen 6 Eingriffen handelte es sich um Nachresektionen entsprechend des histologischen Befundes (2 Parecoxib/Paracetamol, 4 Parecoxib).

Eine Patientin der Parecoxib/Paracetamolgruppe erlitt am 11. Tag nach Studienteilnahme (3. Tag nach Ablatio Mammae) einen nicht-transmuralem Herzinfarkt (NSTEMI), welcher von den Kollegen der Kardiologie konservativ behandelt wurde. Eine Patientin der Placebogruppe erfuhr nach Induktion der Narkose eine ausgeprägte Hypotonie, welche in Asystolie und anschließender etwa 60 sekundiger kardiopulmonaler Reanimation endete. Hiernach konnte der Kreislauf stabilisiert werden, es erfolgte die Verlegung auf eine kardiologische Station. Eine Gabe der Studienmedikation fand nicht statt. Eine weitere Patientin der Parecoxib/Paracetamolgruppe synkopierte bei der präoperativen Nadelmarkierung des Tumorbefundes, auch hier hatte noch keine Gabe der Studienmedikation stattgefunden. In allen Fällen kam es zur gesundheitlichen Restitution.

Häufige AEs waren (in absteigender Häufigkeit, in Klammern Anzahl) Schmerzen (62), PONV (28), Schlafstörungen (16), Müdigkeit (14), Kopfschmerzen (14) und Shivering (13). Eine Patientin der Parecoxibgruppe gab eine leichte allergische Reaktion am linken Auge an, welche konservativ behandelt werden konnte.



Eine weitere Patientin (Parecoxib/Paracetamol) klagte etwa 5 Jahre nach Studienteilnahme und beidseitiger Brustaugmentation über therapierefraktären dekollebetonten Juckreiz, ein Zusammenhang mit der Studienmedikation erscheint hier jedoch fraglich.

**Tabelle 10: Unerwünschte Ereignisse (AEs)**

	Parecoxib/ Paraceta- mol (PP)	Parecoxib/ Placebo (PX)	Paraceta- mol/Place- bo (PC)	Placebo/ Placebo (PL)	p- Wert <sup>c</sup>
Schmerzen	14 (35,0)	15 (37,5)	15 (37,5)	18 (45,0)	0,8157
PONV	5 (12,5)	7 (17,5)	8 (20,0)	8 (20,0)	0,7799
...mit Erbrechen	2 (5,0)	2 (5,0)	2 (5,0)	5 (12,5)	0,5048
Schlafstörungen	2 (5,0)	2 (5,0)	4 (10,0)	8 (20,0)	0,1011
Müdigkeit	4 (10,0)	3 (7,5)	4 (10,0)	3 (7,5)	0,9574
Kopfschmerzen	3 (7,5)	4 (10,0)	3 (7,5)	4 (10,0)	0,9574
Shivering	0 (0,0)	5 (12,5)	6 (15,0)	2 (5,0)	0,0159
opiatassoziierte unerwünschte Ereignisse	12 (30,0)	12 (30,0)	14 (35,0)	12 (30,0)	0,9515
kein unerwünschtes Ereignis	12 (30,0)	15 (37,5)	14 (35,0)	12 (30,0)	0,8590

Alle Angaben n (%)

<sup>c</sup> chi<sup>2</sup>-Likelihood ratio

Folgende unerwünschte Ereignisse wurden als opiatassoziiert zusammengefasst:

Hypotonie, „Kreislaufschwäche“, Müdigkeit, Schwindel, PONV, Hypoxämie, Verwirrtheit.

**Tabelle 11: Anzahl Risikofaktoren für Übelkeit und Erbrechen nach C.Apfel<sup>3</sup>**

	Parecoxib/ Paracetamol (PP)	Parecoxib/ Placebo (PX)	Paracetamol/ Placebo (PC)	Placebo/ Placebo (PL)
0	0 (0%)	1 (2,5%)	0 (0%)	1 (2,5%)
1	3 (7,5%)	3 (7,5%)	6 (15%)	2 (5%)
2	15 (37,5%)	11 (27,5%)	14 (35%)	10 (25%)
3	16 (40%)	19 (47,5%)	13 (32,5%)	21 (52,50%)
4	6 (15%)	6 (15,0%)	7 (17,5%)	6 (15%)

Alle Angaben n (%)

**Tabelle 12: Prädiktierte und tatsächliche Häufigkeit von PONV**

	Parecoxib/ Paracetamol (PP)	Parecoxib/ Placebo (PX)	Paracetamol/ Placebo (PC)	Placebo/ Placebo (PL)
prädiktierte Wahrscheinlich- keit von PONV	21,6%	20,4%	20,4%	22,2%
tatsächliche Prävalenz von PONV	12,5%	17,5%	20,0%	20,0%

Prädiktierte Wahrscheinlichkeit unter Verwendung des Simplified Risk Scores von C.Apfel<sup>3</sup> und Annahme einer jeweils 26%igen Reduktion des relativen Risikos von PONV für die Benutzung von Dexamethason, Dolasetron und Verwendung einer total intravenösen Anästhesie (TIVA)<sup>2</sup>. Risikofaktoren für PONV sind nach C. Apfel weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus, Anamnese von PONV oder Reisekrankheit sowie postoperative Opioidtherapie.

Diese Faktoren sind in allen Gruppen ähnlich verteilt, so dass sich ein durchschnittliches rechnerisches Risiko von etwa 20% für das Auftreten von PONV ergibt. Dies entspricht der beobachteten Prävalenz von PONV in den Gruppen PX, PC und PL, in der Parecoxib/Paracetamol-Gruppe bleibt die beobachtete Rate hinter der vorhergesagten zurück.

**Tabelle 13: Ergebnisse des PPP33-Fragebogens**

	Parecoxib/ Parace- tamol (PP)	Parecoxib/ Placebo (PX)	Parace- tamol/ Placebo (PC)	Placebo/ Placebo (PL)	p- Wert <sup>c</sup>
Information	3,7 (0,4)	3,6 (0,4)	3,6 (0,4)	3,6 (0,4)	0,7992
körperliche Beschwerden	3,7 (0,2)	3,7 (0,3)	3,7 (0,3)	3,7 (0,2)	0,8171
Kommunikation	3,9 (0,2)	3,7 (0,6)	3,7 (0,6)	3,8 (0,3)	0,7258
Schmerzen	3,7 (0,4)	3,6 (0,4)	3,6 (0,6)	3,5 (0,6)	0,1730
Autonomie	3,4 (0,8)	3,4 (0,7)	3,3 (0,7)	3,5 (0,6)	0,5993
Ruhe	3,6 (0,5)	3,4 (0,7)	3,4 (0,8)	3,4 (0,7)	0,5299
Angst	3,2 (0,7)	3,2 (0,7)	3,1 (0,7)	3,1 (0,8)	0,5162
Hotel	3,6 (0,5)	3,5 (0,5)	3,6 (0,6)	3,4 (0,6)	0,3395
Summe PPP33	88,5 (7,7)	86,5 (8,2)	85,8 (10,9)	85,9 (8,5)	0,4414

<sup>c</sup> Wilcoxon/Kruskal-Wallis-Rangsummentest  
 Alle Angaben Mittelwert (Standardabweichung)  
 Skala von 1 (schlechtestes) bis 4 (bestes Ergebnis)

**Tabelle 14: Ergebnisse des SF-12 Fragebogens - Dimensionen**

	Parecoxib/ Parace- tamol (PP)	Parecoxib/ Placebo (PX)	Parace- tamol/ Placebo (PC)	Placebo/ Placebo (PL)	p- Wert <sup>c</sup>
präoperativ KSK	51,2 (9,0)	49,7 (8,5)	49,5 (9,7)	50,6 (8,6)	0,6591
postoperativ KSK	49,9 (8,3)	49,1 (7,8)	51,2 (7,0)	49,4 (8,8)	0,8446
präoperativ PSK	45,5 (10,3)	44,6 (11,8)	47,7 (11,8)	45,6 (13,3)	0,5777
postoperativ PSK	46,9 (7,2)	48,9 (7,6)	44,0 (8,5)	47,5 (8,5)	0,1006

KSK=Körperlicher Summenscore, PSK=Psychischer Summenscore

Alle Angaben Mittelwert (Standardabweichung)

<sup>c</sup> Wilcoxon/Kruskal-Wallis-Rangsummentest

**Tabelle 15: Ergebnisse des SF-12 Fragebogens – Vergleich prä- und postoperativ – Matched pairs**

	Parecoxib/ Parace- tamol (PP)	Parecoxib/ Placebo (PX)	Parace- tamol/ Placebo (PC)	Placebo/ Placebo (PL)	p-Wert
Mittlere Differenz KSK	-2,5	-1,1	0,9	-1,5	0,2411
Mittlere Differenz PSK	1,0	3,4	-2,7	3,1	0,2518

KSK=Körperlicher Summenscore, PSK=Psychischer Summenscore

Präoperativ sind sowohl die Werte für den körperlichen Summenscore als auch für den psychischen Summenscore des SF-12 Fragebogens gleich zwischen

den Gruppen verteilt. Postoperativ kommt es tendenziell zu einer leichten Verschlechterung des körperlichen Summenscores (mit Ausnahme der Paracetamolgruppe PC) sowie zu einer leichten Verbesserung des psychischen Summenscores (mit Ausnahme der Paracetamolgruppe PC), diese Differenzen erreichen jedoch keine statistische Signifikanz.

**Tabelle 16: Zusätzliche Fragen im Telefoninterview**

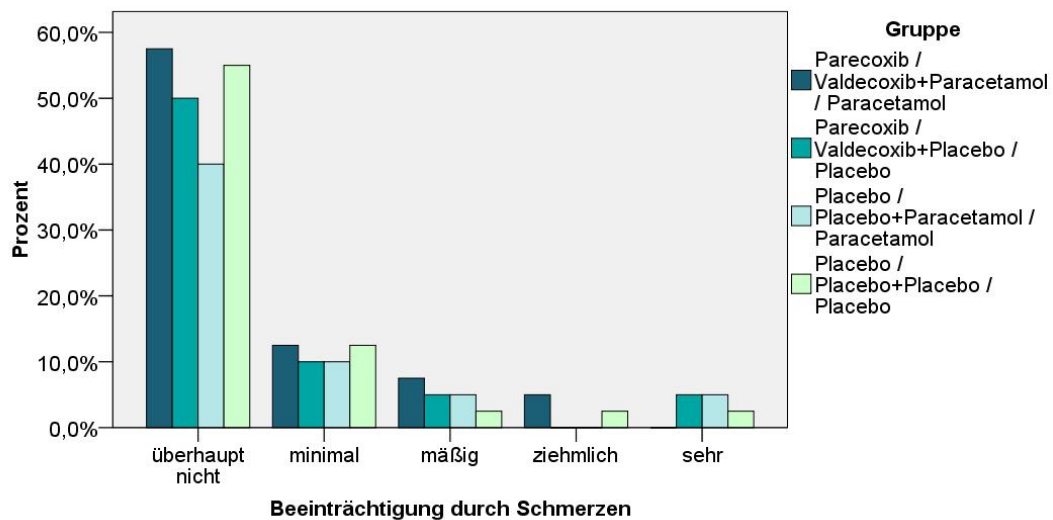
	Parecoxib/ Parace- tamol (PP)	Parecoxib/ Placebo (PX)	Parace- tamol/ Placebo (PC)	Placebo/ Placebo (PL)	p- Wert <sup>c</sup>
telefonisch nicht erreichte Patienten	7 (17,5%)	10 (25,0%)	15 (37,5%)	10 (25,0%)	
Infektionen	3 (9,1%)	4 (13,3%)	0 (0%)	2 (6,7%)	0,1540
Wundheilungs- störungen	3 (9,1%)	5 (16,7%)	1 (4%)	1 (3,3%)	0,2423
beim Interview noch Schmerzen	9 (27,3%)	9 (30,0%)	6 (24,0%)	4 (13,3%)	0,4116

Alle Angaben n (%)

<sup>c</sup>  $\chi^2$ -Likelihood ratio

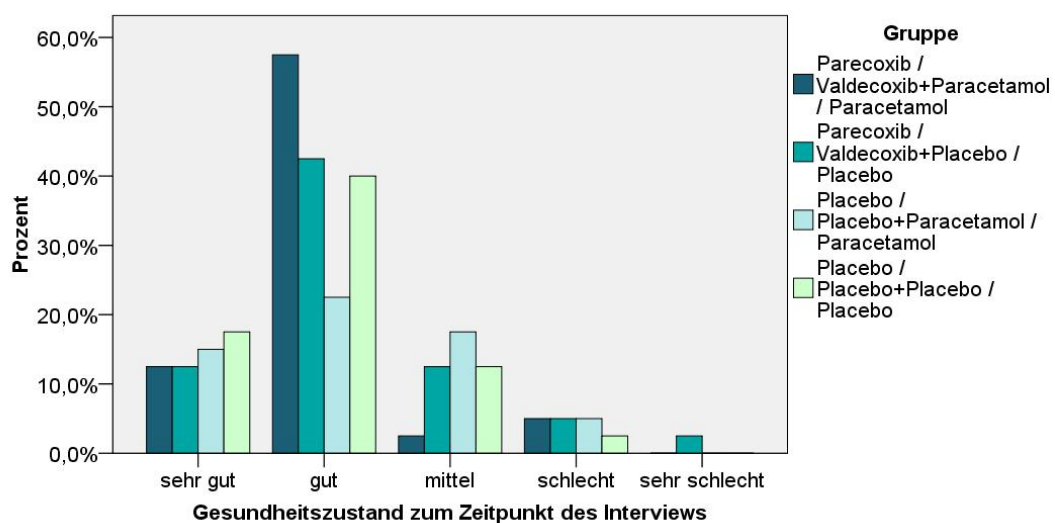
Ein großer Anteil der Patienten konnte für die telefonische Nachbefragung trotz 3-maligen Anwahlversuchen nicht erreicht werden (keine Antwort oder falsche Telefonnummer). Auffällig ist ein relativ großer Anteil an Infektionen und Wundheilungsstörungen bei Patienten, welche Parecoxib/Valdecoxib erhalten haben, ebenso die Angabe von persistierenden Schmerzen in diesen Gruppen. Eine statistische Signifikanz liegt, auch bei Vergleich der Patienten, welche Parecoxib/Valdecoxib erhalten haben gegen jene ohne COX-2 Hemmer, nicht vor.

**Abbildung 4: Beeinträchtigung durch Schmerzen zum Zeitpunkt des Telefoninterviews**



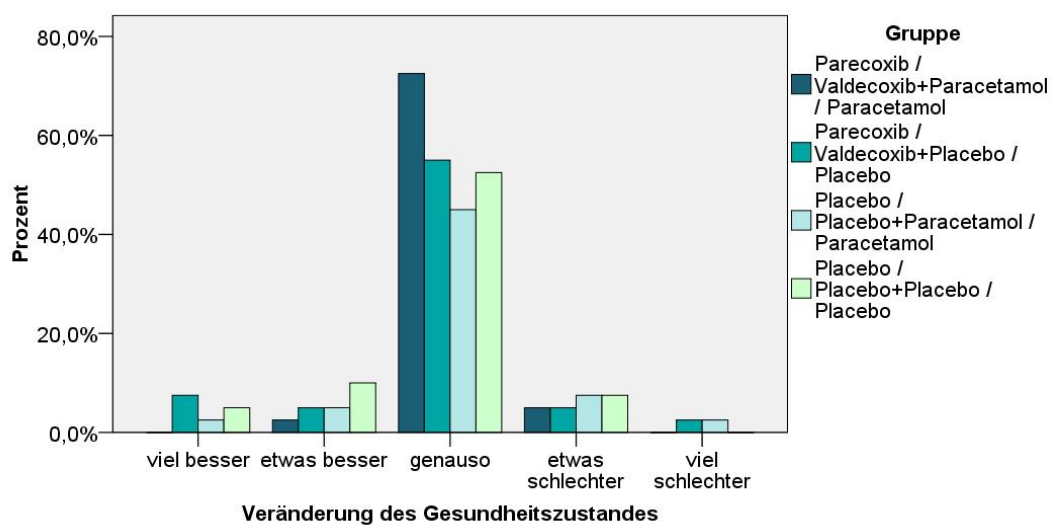
Die meisten Patienten gaben 6 Wochen nach dem Eingriff keine oder nur minimale Beeinträchtigungen durch Schmerzen an. Immerhin noch etwa 10% geben aber auch zu diesem Zeitpunkt noch mäßige bis starke Beeinträchtigung an.

**Abbildung 5: Gesundheitszustand zum Zeitpunkt des Telefoninterviews**



Der Gesundheitszustand 6 Wochen nach dem Eingriff wird von den meisten Patienten als gut beschrieben, auffällig ist dabei die große Differenz zwischen Patienten der Gruppen PP und PC. Als Hinweis auf eine weiter bestehende Erkrankung schätzten etwa 15% ihren Gesundheitszustand als mittel bis schlecht ein, ein Patient der Parecoxib-Gruppe sogar als sehr schlecht.

**Abbildung 6: Veränderung des Gesundheitszustands im Vergleich zur Zeit vor der OP**



Hinsichtlich der Veränderung des Gesundheitszustandes im Vergleich zur Zeit vor der OP ergeben sich in allen Gruppen kaum Änderungen.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Strukturgleichheit**

Hinsichtlich der erhobenen demographischen Daten, OP- und Narkosecharakteristiken ist von einer grundsätzlichen Strukturgleichheit zwischen den Gruppen auszugehen.

### **4.2. Sensomotorische Erholung nach der Narkose**

Erwartungsgemäß gab es hinsichtlich der Erfüllung der Fasttracking-Kriterien nach White keine Unterschiede zwischen den Gruppen, da weder für Parecoxib noch für Paracetamol wesentlich sedierende Effekte beschrieben worden sind, auch gibt es keine Hinweise dafür, dass eine der beiden Substanzen sehr frühes PONV effektiv verhindern könnte. Auch ist erfahrungsgemäß die Rate an akuten Schmerzen direkt im Anschluss an die Narkose außer unter Verwendung einer reinen Remifentanyl-Analgesie eher gering, was an der noch zumindest partiellen Wirkung der intraoperativ verwendeten Sedativa und vor allem Analgetika liegt.

Hier ist allerdings auch zu beachten, dass der Zeitraum bis zur Erfüllung der Fasttracking-Kriterien sehr kurz war und die Gesamtrate an postoperativer Übelkeit und Erbrechen aufgrund der gewählten Anästhesieform und medikamentöser Doppelprophylaxe sehr niedrig, so dass die Fallzahl in unserer Studie kaum ausreichen dürfte um einen eventuell existierenden Unterschied nachzuweisen.

Auch im Score des Triegertests gibt es keine Hinweise auf Unterschiede zwischen den Gruppen. Zwar erfolgte die Anforderung der Rescue-Medikation in der Placebo-Gruppe tendenziell etwas später bzw. in der Paracetamolgruppe etwas früher im Vergleich zum Durchschnitt,<sup>5</sup> in allen Gruppen jedoch durchschnittlich später als 30 Minuten nach Anästhesieende, also nach Durchführung des Tests. Auch erscheint es fraglich, ob die sedierende Wirkung



von solch geringen Dosen Dipidolor geeignet wäre, Unterschiede im Triegertest erkennen zu lassen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die unmittelbare sensomotorische Erholung nach Allgemeinanästhesie in allen Gruppen rasch erfolgte und keinen Unterschied zu Gunsten oder Ungunsten einer Gruppe erkennen lässt.

#### **4.3. Postoperative Patientenbefragung**

Bei einfachen Fragen nach der Narkose und deren Verträglichkeit zeigt sich eine deutliche Tendenz zu extrem positiven Bewertungen, mit einer leichten Tendenz zu besseren Bewertungen in den Gruppen, die einen COX2-Hemmer erhalten haben, dieser erreicht jedoch nie statistische Signifikanz. Der Trend zu positiven Antworten im Sinne der sozialen Erwünschtheit ist bei solchen Fragen seit langem bekannt, hinzu kommt unter Umständen noch ein Bias durch die intensivere Patientenbetreuung im Rahmen der Studie, welche sich möglicherweise in besseren Bewertungen als im normalen Verlauf niederschlägt.<sup>72</sup>

Müdigkeit und Schmerzen werden in beiden Gruppen gleich angegeben, ebenso der Wunsch nach dem gleichen Schmerzmittel bei der nächsten OP. Vor diesem Hintergrund erscheint es erstaunlich, dass die Schmerzbehandlung in den Gruppen mit COX2-Hemmer besser eingeschätzt wird als in den Gruppen ohne. Hierfür könnte man den länger anhaltenden oder stärkeren Effekt der COX2-Hemmer verantwortlich machen, auch wenn sich dies weder in den Schmerzscores noch im Opiatverbrauch niederschlägt. Bei der Bewertung der Schmerzbehandlung dürften die meisten Patienten allerdings auch die Wirkung des Dipidolors in ihre Bewertung mit einbezogen haben, welches als Opioid unzweifelhaft sehr gute analgetische Eigenschaften hat. Dem steht im Ergebnis allerdings entgegen, dass zum Bewertungszeitpunkt (24 Stunden postoperativ) der Dipidolorverbrauch der Patienten mit COX2-Hemmern tendenziell etwas niedriger lag als in der Gruppe ohne COX2-Hemmer, so dass

die Wirkung des Dipidolors in dieser Hinsicht wohl nicht die Beurteilung der Schmerztherapie wesentlich beeinflusst hat.

Kritisch muss man jedoch anmerken, dass in der aktuellen Studie Erhebungen des Schmerzes nur eine Stunde und 24 Stunden postoperativ erfolgten und der Schmerz in der Zeit dazwischen unbeobachtet blieb, insbesondere die Zeit nach den einzelnen Medikamentenapplikationen verlief weitgehend ohne Monitoring. 24 Stunden nach der Operation lag die letzte Gabe der Studienmedikation dann auch bereits 12 Stunden zurück, was entsprechend der klinischen Wirkdauer der verwendeten Medikamente zumindest eine Abflachung eventuell bestehender Unterschiede zwischen den Gruppen denkbar erscheinen lässt.

Bei der Bewertung der „meisten Belastung“ durch die Patienten selbst ist ein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen nicht zu erkennen, auch bei Interpretation von Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen und Schwindel als potentiell opioidassoziiert ergibt sich kein anderes Ergebnis.

#### **4.4. Opioidverbrauch**

Es konnte nur ein Trend zu niedrigerem Opioidverbrauch nach Gabe von Parecoxib/Valdecoxib oder Paracetamol gezeigt werden, dieser Trend war vorliegend nicht signifikant. Die beobachtete Einsparung an Opioiden von etwa 30% deckt sich mit den Daten der Literatur.<sup>26;69</sup> Etwa 60% der Patienten benötigten kein postoperatives Opioid, dies war allerdings weitgehend unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit. Dies lässt sich nach Ausschluss der opioidfreien Patienten bestätigen, allerdings findet sich auch hier kein Hinweis auf einen Vorteil einer Kombinationstherapie von Parecoxib und Paracetamol. Allerdings fordern Patienten, sofern sie denn Opioide benötigen, im Durchschnitt mehr als einmalig 3,75mg Piritramid an.

Gründe für diese Ergebnisse liegen zum einen in dem insgesamt sehr niedrigen Schmerzniveau in allen Gruppen<sup>5</sup> und dem damit verbundenen eher geringen

Opioidbedarf, zum anderen aber auch im Studiendesign, welches zur Anforderung der Rescue-Medikation eine Meldung an die Schwester vorsah („nurse controlled analgesia“), was allerdings auch der Realität im Krankenhaus entspricht, da nur ein sehr kleiner Prozentsatz von Patienten, dann jedoch überwiegend nach Eingriffen mit einer erwarteten hohen Schmerzintensität, in den Genuss einer Patienten-kontrollierten Analgesie (PCA) kommt. Überlässt man die Anforderung von Schmerzmitteln dem Patienten, ist die Schwelle hierzu sehr hoch, der Patient toleriert Schmerzen zunächst länger, der Opioidverbrauch ist geringer als bei der Patienten-kontrollierten Analgesie.<sup>37</sup>

Ein weiterer Grund für den niedrigen postoperativen Opioidverbrauch könnte neben dem per se geringen postoperativen Schmerz unter Umständen auch an der routinemäßigen Gabe von 8mg Dexamethason zur PONV-Prophylaxe gelegen haben, für welches Bisgaard et al bereits 2003 nach laparoskopischen Cholecystektomien neben der reduzierten Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen eine Reduktion im postoperativen Opioidverbrauch und Schmerz zeigen konnten.<sup>6;73</sup> Daten für mammachirurgische Eingriffe liegen in dieser Hinsicht aber noch nicht vor.

#### **4.5. Unerwünschte Ereignisse / adverse events (AEs)**

Eines der Ziele der vorliegenden Studie war die Kontrolle der Hypothese, ob durch Reduktion des postoperativen Opioidverbrauchs eine Reduktion der opioidassoziierten Nebenwirkungen und damit eine Verbesserung der postoperativen Lebensqualität erreicht werden kann. Bisherige Studien und Metaanalysen liefern hier zum Teil widersprüchliche Daten.<sup>47;48;67</sup> Nach Abschluss der Studie rückten jedoch aufgrund damals erscheinender Studienergebnisse auch kardiovaskuläre Nebenwirkungen der Studienmedikamente<sup>59;60</sup> in den Fokus der Auswertungen.

Insgesamt sind nur wenige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten, insbesondere lassen sich die 6 aufgetretenen Nachblutungen keiner Behandlungsgruppe oder einem Studienmedikament zuordnen. Unklar

bleibt letztlich, inwieweit der NSTEMI-Herzinfarkt in der Parecoxib/Paracetamolgruppe der Studienmedikation attribuiert werden kann. So zeigten Nussmeier et al bei herzchirurgischen Patienten, dass kardiovaskuläre Ereignisse auch noch nach Behandlungsende gehäuft bei Patienten auftraten, welche Parecoxib erhalten hatten.<sup>60</sup> Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse konnte bei nicht-herzchirurgischen Patienten für Parecoxib/Valdecoxib allerdings kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für die perioperative Anwendung dieser Medikamente zeigen.<sup>68</sup> Bei der konkreten Patientin spielt sicherlich die individuelle Prädisposition und unter Umständen auch die Belastung durch den Reeingriff eine große Rolle, zur Abschätzung eines statistischen Unterschieds ist die Fallzahl in dieser Studie zudem deutlich zu gering.

Auffällig ist die geringe Rate an postoperativem Kältezittern (Shivering) sowohl in der Parecoxib/Paracetamol als auch in der Placebogruppe. Als Risikofaktoren für Shivering konnten jugendliches Alter, endoprothetische Operationen und ein Abfall der Körperkerntemperatur identifiziert werden.<sup>21</sup> Es ist vorliegend nicht davon auszugehen, dass es in dieser Hinsicht einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gab. Zwar wurde die Körperkerntemperatur nicht für die Studie erfasst, da es aber keine Unterschiede hinsichtlich Größe, Gewicht, OP-Dauer oder Art des Eingriffs gibt, ist davon auszugehen, dass es hier nicht zu Strukturungleichheiten gekommen ist. Mit den vorliegenden Daten ist dieser Unterschied in der Inzidenz von postoperativem Shivering nicht zu erklären, allerdings ist auch hier für eine Abgrenzung von zufälligen Effekten die Fallzahl zu niedrig.

Opioidassoziierte Nebenwirkungen waren in allen Gruppen gleich verteilt, die Rate an PONV blieb in der Parecoxib/Paracetamol allerdings hinter dem prädiktierten Wert zurück. Es könnte sein, dass sich hier der etwas geringere Opioidverbrauch in dieser Gruppe niederschlägt, letztendlich reicht das vorliegende Datenmaterial aber nicht aus, diese Frage zu beantworten. Eine chinesische Arbeitsgruppe vermutete kürzlich auch einen Einfluss von Shivering auf das Auftreten von PONV<sup>80</sup>, dies ist bisher aber noch nicht durch weitere Untersuchungen bestätigt. Vorliegend könnte die geringe Inzidenz von

Shivering in der Parecoxib/Paracetamolgruppe unter dieser Vorstellung zu einer geringeren PONV-Rate in dieser Gruppe geführt haben.

Neuere Daten belegen überwiegend eine Reduktion opioidassoziierter Nebenwirkungen bei Verwendung von Parecoxib oder Paracetamol,<sup>26;48</sup> dies allerdings in Patientenkollektiven mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für postoperative Schmerzen.

Die Anzahl von Patienten, welche die postoperative Phase ohne Angabe von Beschwerden (keine behandlungsbedürftigen Schmerzen, keine Übelkeit etc.) erlebten, lag in allen Gruppen bei etwa 1/3 der Patientenzahl. Dies ist ein ausgesprochen hoher Wert, gerade vor dem Hintergrund eines vor 24 Stunden vor der Erfassung der Beschwerden durch die Operation gesetzten chirurgischen Traumas und der damit verbundenen Allgemeinanästhesie und ihren Nebenwirkungen.

#### **4.6. PPP33-Fragebogen**

Der PPP33-Fragebogen dient durch Erfassung der Patientenzufriedenheit letztlich der Messung der Ergebnisqualität eines der wesentlichsten Aspekte des gesamten perioperativen Prozesses. Hierbei ist er für eine valide Bestimmung der Patientenzufriedenheit unidimensionalen Skalen, wie sie auch in der vorliegenden Studie bei der postoperativen Patientenbefragung verwendet worden, überlegen.<sup>22</sup>

Es zeigen sich jedoch auch hier weder in den einzelnen Dimensionen noch im Summenscore signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Bewertungen sind unter Verwendung des PPP33-Fragebogens in allen Aspekten und in allen Gruppen gut bis sehr gut (>3). Besonders positive Bewertungen finden sich in den Kategorien „Information“ und „Kommunikation“ sowie „körperliche Beschwerden“. Die ersten beiden Punkte werden sicherlich durch die intensive Betreuung im Verlauf der Studie mitbestimmt, der letzte Punkt möglicherweise durch die relativ kleinen operativen Eingriffe. Auch die

Dimension „Schmerz“ ist analog unabhängig vom verwendeten Analgetikum durch sehr positive Einschätzungen gekennzeichnet. Die schlechtesten Bewertungen finden sich in der Dimension „Angst“, was durchaus durch die Art der Eingriffe erklärlich scheint (mögliche oder bereits bestätigte Tumorerkrankung in einem Großteil der Fälle).

Die Hypothese, dass die Patientenzufriedenheit durch Reduktion opioidassoziierter Nebenwirkungen bei präemptiver Gabe der verwendeten Analgetika verbessert werden kann, lässt sich für die gewählte Population so weder mit den Daten des PPP33-Fragebogens noch mit den beobachteten unerwünschten Wirkungen halten.

Die Ergebnisse des PPP33-Fragebogens reihen sich in die anderen Ergebnisse der vorliegenden Studie ein. In allen Gruppen findet sich unabhängig vom verwendeten Analgetikum eine hohe Patientenzufriedenheit.

#### **4.7. SF-12 Fragebogen präoperativ und im Telefoninterview**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt einen weiteren wichtigen Endpunkt bei der Beurteilung des Outcomes nach Operationen dar. Im Idealfall ist durch die Operation das dazu führende Leiden beseitigt und das körperliche und geistige Wohlbefinden wiederhergestellt. Andererseits kann es durch Komplikationen im perioperativen Prozess wie Wundheilungsstörungen, Chronifizierung von Schmerzen, weiter notwendige Therapie des nun bekannten malignen Tumorleidens oder gar notwendige Intensivtherapie bei Lungenembolie oder Herzinfarkt nach dem Eingriff zu deutlichen Einschränkungen der körperlichen und psychischen Gesundheit kommen, so dass eine Erfassung auch für die abschließende Beurteilung der Wirkung und Verträglichkeit verschiedener Analgetika von Relevanz ist.

Weiterhin ist bekannt, dass eine bereits präoperativ beeinträchtigte gesundheitsbezogene Lebensqualität Einfluss auf die Einschätzung der perioperativen Phase hat,<sup>22</sup> so dass zur Vergleichbarkeit auch dieser Faktor bei

der Beurteilung der Strukturgleichheit der Gruppen zu beachten ist. Im präoperativen SF-12 Fragebogen lässt sich eine homogene Verteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den Behandlungsgruppen erkennen. Im Vergleich entspricht der körperliche Summenwert ungefähr dem deutschen Normkollektiv des SF-36 Fragebogens<sup>24</sup>, der psychische Summenwert stellt sich etwas schlechter dar. Dies ist möglicherweise erklärbar durch die Belastung durch die unmittelbar bevorstehende Operation und deren ungewissen Ausgang, was konsistent mit der Beobachtung niedriger Werte der Dimension „Angst“ im PPP33-Fragebogen ist.

Die postoperative Verbesserung des psychischen Summenscores in allen Gruppen mit Ausnahme der Paracetamolgruppe mag mit der weggefallenen Belastung durch die bevorstehende Operation erklärbar sein. Leider erfassten wir in unserer Studie nicht die Anzahl der Patienten, welche nach der Primäroperation noch weiterer Therapie in Form von Radio- oder Chemotherapie bedurften, welche den psychischen Summenscore 6 Wochen nach dem Ersteingriff eventuell noch negativ beeinflussen und damit zu Verschiebungen zu Lasten der Paracetamolgruppe geführt haben könnten. Analog verhält es sich mit den minimalen Verschlechterungen des körperlichen Summenscores.

Einschränkend sei anzumerken, dass die Beurteilung der postoperativen gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels telefonischer SF-12 Erhebung in dieser Studie aufgrund der hohen Anzahl an telefonisch nicht zu erreichenden Patienten nur sehr beschränkt verwertbar ist, da der SF-12 Fragebogen aufgrund der geringen Anzahl von Items eine hohe Anfälligkeit für fehlende Werte aufweist.<sup>54</sup> Hier wäre bei der Planung weiterer Studien die Erfassung einer konkreten Telefonnummer von den Patienten (Mobil oder Festnetz) zu erwägen und nicht wie vorliegend die Übernahme der Nummer aus den Unterlagen der Patientenakte.

Zusammenfassend findet sich in der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-12 Fragebogen kein Hinweis auf eine bestehende Strukturungleichheit zwischen den Behandlungsgruppen, auch gibt es keine

Hinweise auf einen Unterschied bei der telefonischen Befragung 6 Wochen nach der Operation.

#### **4.8. Zusätzliche Fragen im Telefoninterview**

Obwohl die meisten Patienten 6 Wochen nach der Operation weitgehend unbeeinträchtigt von Schmerzen sind, gibt es noch immer einen Anteil von 10%, denen durch mäßige bis starke Beeinträchtigung durch Schmerzen im alltäglichen Leben eine insuffiziente Schmerztherapie unterstellt werden muss. Der Anteil an Patienten mit Schmerzen zum Zeitpunkt des Interviews beträgt sogar 13-30%, unerwarteterweise ist er am niedrigsten in der Placebogruppe. Hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustandes hat sich bei den meisten Patienten subjektiv kaum etwas geändert.

Fassoulaki et al hatten in ihrer Untersuchung an 98 Patienten mit Operationen wegen Mammakarzinom einen Zusammenhang zwischen der Intensität des postoperativen Schmerzes mit der Entwicklung chronischer Schmerzen nachweisen können,<sup>27</sup> ebenso gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang von postoperativem Opioidverbrauch und persistierendem Schmerz.<sup>28</sup> In diesem Zusammenhang ist es interessant, dass die perioperative Gabe von Parecoxib/Valdecoxib und/oder Paracetamol im vorliegenden Kollektiv die Ausprägung von persistierendem postoperativen Schmerz nach Brustoperationen im Vergleich zu Placebo nicht zu beeinflussen scheint. Hier mag aber auch das geringe postoperative Schmerzniveau bei Eingriffen mit überwiegend kleinem chirurgischem Trauma eine Rolle spielen.<sup>75</sup> Vorliegend gibt es auch einen Trend zum Auftreten von Wundinfektionen und Wundheilungsstörungen bei Patienten welche Parecoxib erhalten haben, der, obwohl er keine statistische Signifikanz erreicht, auch bei kardiochirurgischen Patienten beobachtet werden konnte<sup>61</sup> und demnach noch einmal an einer größeren Fallzahl untersucht werden sollte.



#### 4.9. Fazit

Die unmittelbar postoperative Phase in dem untersuchten Patientenkollektiv war durch gute Verträglichkeit und rasche Erholung von der Narkose bei minimalem Opioidverbrauch und ebenfalls minimalen Schmerzen in allen Behandlungsgruppen gekennzeichnet. Dementsprechend findet sich in allen Gruppen eine gleich hohe Patientenzufriedenheit. Die Anzahl an Patienten, welche die unmittelbar postoperative Phase ohne zusätzliche Opioidtherapie überstanden, konnte durch die präemptive Gabe von Parecoxib/Valdecoxib und/oder Paracetamol allerdings nicht reduziert werden, dies war in diesem Kollektiv aber auch nicht mit Unterschieden in der Inzidenz opioidassoziierter Nebenwirkungen verbunden.

Auch in der telefonischen Patientenbefragung 6 Wochen nach dem operativen Eingriff zeigte sich in allen untersuchten Punkten kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, allerdings gab es einen relativ hohen Anteil von Patienten mit persistierenden Schmerzen, welche sogar bei etwa 10% limitierenden Einfluss auf alltägliche Verrichtungen hatten. Dies deckt sich mit einer Untersuchung von Kehlet et al, welcher 2006 bei dänischen Patientinnen, welche sich einem operativen Eingriff bei Mammakarzinom unterziehen mussten, auch nach 2-3 Jahren noch einen Anteil von 47% mit persistierenden Schmerzen fand.<sup>30</sup> Die Herausforderung sollte es sein, Möglichkeiten zu finden, die Chronifizierung von postoperativen Schmerzen zu verhindern bzw. diese Patienten dann suffizient schmerztherapeutisch zu begleiten. Da der unmittelbar postoperative Schmerz und Opioidverbrauch auch in dieser Hinsicht eine Rolle zu spielen scheint,<sup>30</sup> gilt es, rechtzeitig jene Patienten zu identifizieren, welche stärkere postoperative Schmerzen entwickeln und diese, möglichst vor ihrem Auftreten, (ggf. multimodal) zu therapieren. Bei Patienten mit keinen oder nur geringen postoperativen Beschwerden ist der Nutzen einer solchen Therapie kritisch dem möglichen Risiko gegenüberzustellen. Gerade in dem von uns untersuchten Kollektiv gibt es keine Hinweise auf die Überlegenheit einer präemptiv begonnenen und für 12 Stunden postoperativ fortgesetzten analgetischen Therapie mit Parecoxib/Valdecoxib und/oder

Paracetamol gegenüber Placebo, im Gegenteil, Wundheilungsstörungen traten tendenziell vermehrt bei Patienten auf, welche Parecoxib erhalten haben.

## 5. Zusammenfassung

Es gibt vielfältige Einflussfaktoren auf die Patientenzufriedenheit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Operationen. So spielt neben der Qualität der persönlichen Betreuung die schnelle Wiederherstellung der Selbständigkeit bei möglichst geringen Einschränkungen der Patientenautonomie in der postoperativen Phase eine große Rolle. Dies betrifft aber auch Limitationen durch postoperativ aufgetretene unerwünschte Wirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Shivering oder Schmerzen.

Die schnelle Erholung bei minimalen Nebenwirkungen durch Wahl einer an den individuellen Patienten und Eingriff adaptierten Anästhesie ist eines der wesentlichen Ziele moderner Narkoseführung und anschließender postoperativer Schmerztherapie. Die Kombination von Allgemein- und Regionalanästhesie, aber auch die Kombination postoperativer Analgetika mit unterschiedlichem Wirkmechanismus kann durch Maximierung der Analgesie bei Minimierung der Nebenwirkungen einen wesentlichen Teil dazu beitragen.

Vor diesem Hintergrund versuchten wir die analgetische Therapie nach kleinen bis mittleren mammachirurgischen Eingriffen zu optimieren, indem wir placebokontrolliert bereits intraoperativ die analgetische Therapie mit Paracetamol und/oder Valdecoxib intravenös begannen und diese postoperativ oral fortsetzten. Als Rescue-Medikation bei Schmerzen im Aufwachraum und auf Station stand mit Piritramid ein wirksames Opioidanalgetikum zur Verfügung.

Mit der postoperativen Befragung, dem PPP33 und dem SF-12-Fragebogen erfassten wir postoperativ verschiedene Aspekte der Patientenzufriedenheit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese subjektiven Beurteilungen wurden durch objektive Dokumentation verschiedener Parameter wie Erholung der psychomotorischen Funktionen, Erreichen der Fast-Track-Kriterien, Bedarf an Rescue-Medikation oder aufgetretene chirurgische und allgemeine Komplikationen ergänzt, um eine möglichst vollständige Abbildung der postoperativen Phase zu erreichen.

Es zeigte sich eine in allen Gruppen vergleichbar hohe Patientenzufriedenheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei insgesamt geringem Schmerzniveau, Opioidverbrauch und einer ähnlichen Rate an unerwünschten Ereignissen. Vor dem Hintergrund, dass die verwendeten Studienmedikamente trotz insgesamt guter Verträglichkeit mit dem Risiko des Auftretens (seltener) schwerwiegender unerwünschter Wirkungen verknüpft sind, erscheint es damit diskussionswürdig, ob der breite präemptive Einsatz dieser Medikamente bei der untersuchten Art von Operationen gerechtfertigt ist. Gerade bei der Kombination der verwendeten Analgetika konnten keine additiven Effekte nachgewiesen werden, so dass diese Art der Anwendung nicht zu empfehlen ist. Entgegen den Ergebnissen früherer Untersuchungen konnten wir in der Placebogruppe keinen Hinweis auf ein vermehrtes Auftreten von persistierenden Schmerzen finden. Im Gegenteil, die Rate an Wundheilungsstörungen bei Patienten welche einen COX-2-Hemmer erhalten haben scheint erhöht und bedarf weiterer Abklärung.

Abschließend soll jedoch bemerkt werden, dass es auch bei diesem Patientenkollektiv mit vergleichsweise geringem chirurgischen Trauma im postoperativen Verlauf zur Entwicklung von den Alltag limitierenden persistierenden Schmerzen gekommen ist, einem Problem, was nach Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen bei größeren mammachirurgischen Eingriffen noch mehr in den Vordergrund zu treten scheint. Hier besteht für die Zukunft sicherlich noch Bedarf der Therapieoptimierung. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, jene Patienten zu identifizieren, welche ein hohes Risiko für die Entwicklung akuter oder chronischer postoperativer Schmerzen tragen und diese (ggf. multimodal) frühzeitig zu behandeln. Eine generelle multimodale Schmerzprophylaxe bei Patienten mit vergleichsweise wenig invasiven Operationen erwies sich in dieser Untersuchung aber als nicht indiziert und kann daher nicht empfohlen werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Apfel CC: [Pathophysiology, risk factors and assessment for nausea and vomiting in the postoperative phase].  
Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther. 2005; 40: 497-503
2. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Biedler A, Kranke P, Pocock SJ, Roewer N: An international multicenter protocol to assess the single and combined benefits of antiemetic interventions in a controlled clinical trial of a 2x2x2x2x2 factorial design (IMPACT). Control Clin.Trials 2003; 24: 736-51
3. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N: A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. Anesthesiology 1999; 91: 693-700
4. Bainbridge D, Cheng DC, Martin JE, Novick R: NSAID-analgesia, pain control and morbidity in cardiothoracic surgery. Can.J.Anaesth. 2006; 53: 46-59
5. Behrendt I.: Wirksamkeit und Verträglichkeit von intraoperativ intravenös verabreichtem Paracetamol und Parecoxib sowie deren Kombination zur Optimierung der postoperativen Analgesie bei mammachirurgischen Eingriffen. Dissertation, Philipps-Universität Marburg 2008;
6. Bisgaard T, Klarskov B, Kehlet H, Rosenberg J: Preoperative dexamethasone improves surgical outcome after laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Ann.Surg. 2003; 238: 651-60
7. Breitfeld C, Peters J, Vockel T, Lorenz C, Eikermann M: Emetic effects of morphine and piritramide. Br.J.Anaesth. 2003; 91: 218-23
8. Breivik EK, Bjornsson GA, Skovlund E: A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. Clin.J.Pain 2000; 16: 22-8
9. Bristol-Myers Squibb: Perfalgan® 10 mg/ml Infusionslösung. Fachinformation 2004;
10. Brown C, Moodie J, Bisley E, Bynum L: Intranasal ketorolac for postoperative pain: a phase 3, double-blind, randomized study. Pain Med. 2009; 10: 1106-14
11. Bujalska M: Effect of nitric oxide synthase inhibition on antinociceptive action of different doses of acetaminophen. Pol.J.Pharmacol. 2004; 56: 605-10
12. Burgis E: Allgemeine und spezielle Pharmakologie, 1. edition. Urban und Fischer, 2000, pp 352-3

13. Caballero FJ, Navarrete CM, Hess S, Fiebich BL, Appendino G, Macho A, Munoz E, Sancho R: The acetaminophen-derived bioactive N-acylphenolamine AM404 inhibits NFAT by targeting nuclear regulatory events. *Biochem.Pharmacol.* 2007; 73: 1013-23
14. Camu F, Beecher T, Recker DP, Verburg KM: Valdecoxib, a COX-2-specific inhibitor, is an efficacious, opioid-sparing analgesic in patients undergoing hip arthroplasty. *Am.J.Ther.* 2002; 9: 43-51
15. Carvalho B, Chu L, Fuller A, Cohen SE, Riley ET: Valdecoxib for postoperative pain management after cesarean delivery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth.Analg.* 2006; 103: 664-70
16. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL: COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2002; 99: 13926-31
17. Chau-in W, Thienthong S, Pulnitiporn A, Tantanatewin W, Prasertcharoensuk W, Sriraj W: Prevention of post operative pain after abdominal hysterectomy by single dose etoricoxib. *J.Med.Assoc.Thai.* 2008; 91: 68-73
18. D'Arcy Y, Johann D: Using a medication protocol to improve pain management. *Nurs.Manage.* 2008; 39: 35-9
19. Eberhart L.: Entwicklung und Evaluation eines neuen Instruments zur Patientenbeurteilung in der perioperativen Phase (PPP-Fragebogen). *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2004; 7: 436-45
20. Eberhart L: The safety and tolerability of the fentanyl HCl iontophoretic transdermal system: an alternative to currently available analgesic modalities. *J.Opioid.Manag.* 2007; 3: 249-56
21. Eberhart LH, Doderlein F, Eisenhardt G, Kranke P, Sessler DI, Torossian A, Wulf H, Morin AM: Independent risk factors for postoperative shivering. *Anesth.Analg.* 2005; 101: 1849-57
22. Eberhart L, Arndt C, Wulf H: Lebensqualitätsforschung - Messung der Patientenzufriedenheit am Beispiel des PPP33-Fragebogens. *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 2006; 41: 772-6
23. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR: Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; 103: 1296-304
24. Ellert U, Bellach BM: [The SF-36 in the Federal Health Survey--description of a current normal sample]. *Gesundheitswesen* 1999; 61 Spec No: S184-S190

25. EMEA: EMEA Dokument 358234/2005, Stand vom 19.12.2009.  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/35823405en.pdf>  
2005;
26. Eremenko AA, Kuslieva EV: [Analgesic and opioid-sparing effects of intravenous paracetamol in the early period after aortocoronary bypass surgery]. *Anesteziol.Reanimatol.* 2008; 11-4
27. Fassoulaki A, Melemenis A, Staikou C, Triga A, Sarantopoulos C: Acute postoperative pain predicts chronic pain and long-term analgesic requirements after breast surgery for cancer. *Acta Anaesthesiol.Belg.* 2008; 59: 241-8
28. Fecho K, Miller NR, Merritt SA, Klauber-Demore N, Hultman CS, Blau WS: Acute and persistent postoperative pain after breast surgery. *Pain Med* 2009; 10: 708-15
29. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, Bullinger M, Kaasa S, Leplege A, Prieto L, Sullivan M: Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J.Clin.Epidemiol.* 1998; 51: 1171-8
30. Gartner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H: Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA* 2009; 302: 1985-92
31. Gierse JK, Zhang Y, Hood WF, Walker MC, Trigg JS, Maziasz TJ, Koboldt CM, Muhammad JL, Zweifel BS, Masferrer JL, Isakson PC, Seibert K: Valdecoxib: assessment of cyclooxygenase-2 potency and selectivity. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 2005; 312: 1206-12
32. Graham GG, Scott KF: Mechanism of action of paracetamol. *Am.J.Ther.* 2005; 12: 46-55
33. Grape S, Tramer MR: Do we need preemptive analgesia for the treatment of postoperative pain? *Best.Pract.Res.Clin.Anaesthesiol.* 2007; 21: 51-63
34. Hamza M, Dionne RA: Mechanisms of Non-Opioid Analgesics Beyond Cyclooxygenase Enzyme Inhibition. *Curr.Mol.Pharmacol.* 2009; 2: 1-14
35. Hinz B, Cheremina O, Brune K: Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J.* 2008; 22: 383-90
36. Hubbard RC, Naumann TM, Traylor L, Dhadda S: Parecoxib sodium has opioid-sparing effects in patients undergoing total knee arthroplasty under spinal anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 2003; 90: 166-72
37. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB: Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2006; CD003348

38. Jacobsen J, Flachs H, ch-Nielsen JO, Rosen J, Larsen AB, Hvidberg EF: Comparative plasma concentration profiles after i.v., i.m. and rectal administration of pethidine in children. *Br.J.Anaesth.* 1988; 60: 623-6
39. Jirarattanaphochai K, Thienthong S, Sriraj W, Jung S, Pulnitiporn A, Lertsinudom S, Foocharoen T: Effect of parecoxib on postoperative pain after lumbar spine surgery: a bicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976.)* 2008; 33: 132-9
40. Joris J: Efficacy of nonsteroidal antiinflammatory drugs in postoperative pain. *Acta Anaesthesiol.Belg.* 1996; 47: 115-23
41. Joshi GP: Multimodal analgesia techniques and postoperative rehabilitation. *Anesthesiol.Clin.North America.* 2005; 23: 185-202
42. Karvonen S, Salomaki T, Olkkola KT: Efficacy of oral paracetamol and ketoprofen for pain management after major orthopedic surgery. *Methods Find.Exp.Clin.Pharmacol.* 2008; 30: 703-6
43. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, Nierenberg H, Boylan JF, Friedlander M, Shaw BF: Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992; 77: 439-46
44. Kay B: A clinical investigation of piritramide in the treatment of postoperative pain. *Br.J.Anaesth.* 1971; 43: 1167-71
45. Keller SD, Ware JE, Jr., Bentler PM, Aaronson NK, Alonso J, Apolone G, Bjorner JB, Brazier J, Bullinger M, Kaasa S, Lepage A, Sullivan M, Gandek B: Use of structural equation modeling to test the construct validity of the SF-36 Health Survey in ten countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J.Clin.Epidemiol.* 1998; 51: 1179-88
46. Kummer M, Mehlhaus N: [Bioavailability of codeine and paracetamol in a combination preparation following oral and rectal administration]. *Fortschr.Med.* 1984; 102: 173-8
47. Lange H, Kranke P, Steffen P, Steinfeldt T, Wulf H, Eberhart LH: [Combined analgesics for postoperative pain therapy. Review of effectivity and side-effects]. *Anaesthesist* 2007; 56: 1001-16
48. Langford RM, Joshi GP, Gan TJ, Mattera MS, Chen WH, Revicki DA, Chen C, Zlateva G: Reduction in opioid-related adverse events and improvement in function with parecoxib followed by valdecoxib treatment after non-cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Clin.Drug Investig.* 2009; 29: 577-90
49. Lloyd R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ: Intravenous or intramuscular parecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2009; CD004771
50. Malan TP, Jr., Marsh G, Hakki SI, Grossman E, Traylor L, Hubbard RC: Parecoxib sodium, a parenteral cyclooxygenase 2 selective inhibitor,



- improves morphine analgesia and is opioid-sparing following total hip arthroplasty. *Anesthesiology* 2003; 98: 950-6
51. Mattia A, Coluzzi F: What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva Anesthesiol.* 2009; 75: 644-53
  52. Mattia C, Coluzzi F: Acute postoperative pain management: focus on iontophoretic transdermal fentanyl. *Ther.Clin.Risk Manag.* 2007; 3: 19-27
  53. Moote C: Techniques for post-op pain management in the adult. *Can.J.Anaesth.* 1993; 40: R19-R28
  54. Morfeld M: SF-12 Das Problem der Missing Data. *Diagnostica* 2003; 129-35
  55. Morfeld M, Bullinger M: Der SF-36 Health Survey zur Erhebung und Dokumentation gesundheitsbezogener Lebensqualität. *Phys Med Rehab Kuror* 2008; 250-5
  56. Neumann J: Advise against metamizole. *Dtsch.Arztebl.Int.* 2009; 106: 55-6
  57. Newman MG, Trieger N, Miller JC: Measuring recovery from anesthesia--a simple test. *Anesth.Analg.* 1969; 48: 136-40
  58. Novartis: Benuron® Tabletten. Fachinformation 2002;
  59. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Joshi GP, Langford RM, Singla NK, Boye ME, Verburg KM: Safety and efficacy of the cyclooxygenase-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 104: 518-26
  60. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, Boyce SW, Verburg KM: Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N.Engl.J.Med.* 2005; 352: 1081-91
  61. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC, Hubbard RC, Hsu PH, Saidman LJ, Mangano DT: Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2003; 125: 1481-92
  62. Pharmacia Pfizer: Bextra® 10/20/40mg Filmtabletten. Fachinformation 2004;
  63. Pharmacia Pfizer: Dynastat® 40mg . Fachinformation 2004;
  64. Raffa RB, Walker EA, Sterious SN: Opioid receptors and acetaminophen (paracetamol). *Eur.J.Pharmacol.* 2004; 503: 209-10
  65. Reuben SS, Buvenandran A, Katz B, Kroin JS: A prospective randomized trial on the role of perioperative celecoxib administration for

- total knee arthroplasty: improving clinical outcomes. *Anesth.Analg.* 2008; 106: 1258-64, table
66. Roberts GW, Bekker TB, Carlsen HH, Moffatt CH, Slattery PJ, McClure AF: Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner. *Anesth.Analg.* 2005; 101: 1343-8
  67. Romsing J, Moiniche S, Mathiesen O, Dahl JB: Reduction of opioid-related adverse events using opioid-sparing analgesia with COX-2 inhibitors lacks documentation: a systematic review. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2005; 49: 133-42
  68. Schug SA, Joshi GP, Camu F, Pan S, Cheung R: Cardiovascular safety of the cyclooxygenase-2 selective inhibitors parecoxib and valdecoxib in the postoperative setting: an analysis of integrated data. *Anesth.Analg.* 2009; 108: 299-307
  69. Sim R, Cheong DM, Wong KS, Lee BM, Liew QY: Prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of pre- and postoperative administration of a COX-2-specific inhibitor as opioid-sparing analgesia in major colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2007; 9: 52-60
  70. Sinatra RS, Boice JA, Loeys TL, Ko AT, Kashuba MM, Jahr JS, Rhondeau S, Singla N, Cavanaugh PF, Jr., Reicin AS: Evaluation of the effect of perioperative rofecoxib treatment on pain control and clinical outcomes in patients recovering from gynecologic abdominal surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Reg Anesth.Pain Med.* 2006; 31: 134-42
  71. Siwek J: Preemptive analgesia: decreasing pain before it starts. *Am.Fam.Physician* 2001; 63: 1924
  72. Tarazi EM, Philip BK: Friendliness of OR staff is top determinant of patient satisfaction with outpatient surgery. *Am.J.Anesthesiol.* 1998; 25: 154-7
  73. Tiippana E, Bachmann M, Kalso E, Pere P: Effect of paracetamol and coxib with or without dexamethasone after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2008; 52: 673-80
  74. Trieger N, Newman MG, Miller JC: An objective measure of recovery. *Anesth.Prog.* 1969; 16: 4-7
  75. Wallace MS, Wallace AM, Lee J, Dobke MK: Pain after breast surgery: a survey of 282 women. *Pain* 1996; 66: 195-205
  76. White PF, Song D: New criteria for fast-tracking after outpatient anesthesia: a comparison with the modified Aldrete's scoring system. *Anesth.Analg.* 1999; 88: 1069-72

77. Williamson A, Hoggart B: Pain: a review of three commonly used pain rating scales. J.Clin.Nurs. 2005; 14: 798-804
78. Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth.Analg. 1993; 77: 362-79
79. Wulf H: Antrag an die Kommission für Ethik Marburg: Randomisierter, doppelt-blinder und placebokontrollierter Vergleich der Effektivität von perioperativ verabreichtem intravenösem Paracetamol und/oder Parecoxib zur Analgesie nach Schilddrüsen- oder Mammaoperationen. Ethikantrag 2003;
80. Zhang H, Wu XM: [Incidence and influential factors of post-operative nausea and vomiting following gynecological surgery: analysis of 492 cases]. Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi. 2009; 89: 758-62
81. Zhao SZ, Chung F, Hanna DB, Raymundo AL, Cheung RY, Chen C: Dose-response relationship between opioid use and adverse effects after ambulatory surgery. J.Pain Symptom.Manage. 2004; 28: 35-46
82. Zukowski M, Kotfis K: [Safety of metamizole and paracetamol for acute pain treatment]. Anestezjol.Intens.Ter. 2009; 41: 170-5

## 7. Anhang

### 7.1. Patienteninformation

---

# KLINIKUM

der Philipps-Universität Marburg

---

Anstalt des öffentlichen Rechts, Sitz Marburg

---

## Klinik f. Anästhesie und Intensivtherapie Interdisziplinäres Medizinisches Zentrum

IMZ, Klinik f. Anästhesie u. Intensivtherapie, 35033 Marburg

### Prüfärzte:

Prof. Dr. H. Wulf  
Dr. F. M. Häuser  
Dr. P. Lukasewitz  
PD Dr. G. Geldner  
Dr. Udo Schwarz  
Dr. Kathrin Ahrens  
PD Dr. Leopold Eberhart  
Tel. 06421-2865980

### *Direktor: Prof. Dr. Hinnerk Wulf*

Hausanschrift: Baldingerstraße, 35043 Marburg

Postanschrift: 35033 Marburg

Telefon (06421) 28-62004

Sekretariat (06421) 28-65980

Telefax (06421) 28-66996

e-mail: [sek1anae@post.med.uni-marburg.de](mailto:sek1anae@post.med.uni-marburg.de)

Internet: [www.med.uni-marburg.de](http://www.med.uni-marburg.de)

Aktenzeichen:

30. März 2010

## INFORMATION ZUR STUDIE

### **Randomisierter, doppelt-blinder und placebokontrollierter Vergleich der Effektivität von perioperativ verabreichtem intravenösem Paracetamol und/ oder Parecoxib zur Analgesie nach Schilddrüsen- oder Mammaoperationen**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen ist eine Operation der (Neben-)Schilddrüse bzw. eine Brustoperation geplant. Diese Operation wird in einer Vollnarkose durchgeführt. Dadurch haben wir die Möglichkeit, den Operationsschmerz auszuschalten. Gegen die Schmerzen nach dem Aufwachen aus der Narkose bekommen die Patienten bei uns üblicherweise Schmerzmitteln nach einem Stufenplan (z.B. Novalgin, Diclofenac, Tramadol, Piritramid). Dies sind seit Jahren bewährte Medikamente, die aber auch nicht frei von Nebenwirkungen sind (Novalgin: allergische Reaktion, Störung der Blutbildung; Diclofenac: verstärkte Blutungsneigung, Magen-Darm-Beschwerden; Tramadol: Übelkeit, Piritramid: Atemstörungen).

**In dieser Studie möchten wir die Wirkung von Paracetamol und Parecoxib untersuchen.** Paracetamol kennen Sie vielleicht unter dem Namen Ben-u-ron. Es ist jetzt als Infusionslösung auf dem deutschen Markt zugelassen worden, d.h. man kann es in einen „Venentropf“ spritzen und muß es nicht als Tablette oder Zäpfchen geben, was beides während der Operation nicht möglich ist. Parecoxib (Dynastat<sup>®</sup>) ist ein mit Diclofenac vergleichbares Medikament, das aber durch eine gezieltere Wirkung vermutlich weniger Nebenwirkung bezüglich der Blutgerinnung und des Magen-Darm-Systems hat. Auch dies ist nun als Infusionslösung verfügbar.

Wir bitten Sie deshalb um Ihre Zustimmung und Mitarbeit.

**Frage: Was wird mit mir gemacht?**

Antwort: Wir führen eine „ganz normale“ Narkose durch, d.h. die Art der Narkose erfolgt genau so, als ob Sie nicht an einer Studie teilnehmen würden. Etwa eine halbe Stunde vor Ende der Operation erhalten Sie zusätzlich eine Infusion mit den zu prüfenden Substanzen. Aus wissenschaftlichen Gründen wird nach einem Zufallsplan (Randomisierung) entschieden, welches der Studienmedikamente bei Ihnen zum Einsatz kommt.

Mit je einer Wahrscheinlichkeit von 25% erhalten Sie also das Medikament Parecoxib (Dynastat), Paracetamol (Perfalgan®), die Kombination beider Substanzen oder aber nur ein unwirksames Scheinmedikament (Placebo). Eine Scheinbehandlung ist aus wissenschaftlichen Gründen erforderlich, um den tatsächlichen schmerzstillenden Effekt der Prüfmedikamente genau abschätzen zu können.

Nach Erwachen aus der Narkose werden Sie wie üblich im Aufwachraum betreut. Bei Schmerzen erhalten Sie ein Schmerzmittel – unabhängig davon, welcher Behandlungsgruppe Sie angehören. Die Dosis und der Zeitpunkt werden notiert. Wir bitten Sie, 30 Minuten nach Gabe des Schmerzmittels Ihre Einschätzung zur Wirksamkeit des Schmerzmittels abzugeben.

**Frage: Bin ich durch Teilnahme an dieser Studie einem höheren Risiko ausgesetzt?**

Antwort: Operations- und Narkoserisiko ändern sich nicht durch Teilnahme an der Studie, da an beiden Verfahren nichts geändert wird. Die Risiken der Prüfsubstanzen sind vergleichbar mit denen der Schmerzmittel, die routinemäßig im Aufwachraum bzw. auf Station gegeben werden. Vermutlich sind die Prüfsubstanzen sogar etwas nebenwirkungsärmer. Bei Auftreten von Schmerzen im Aufwachraum oder auf der Station wird sofort ein bewährtes Schmerzmittel verabreicht werden. Auch hier gibt es außer der genaueren Dokumentation der Schmerzmittel keine Unterschiede zur normalen Behandlung. Es wird also in jedem Fall gewährleistet, dass stärkere Schmerzen sofort behandelt werden, da im Studienplan sogenannte „Ausweichmedikamente“ bei unzureichender Wirkung vorgesehen sind.

Persönliche Daten sind alle die Daten, die den Rückschluss auf eine bestimmte Person erlauben (z.B. Name, Adresse, Geburtsdatum, Initialen). Es wird nur *eine* Liste geben, in der diese persönlichen Daten und die zufällige Zuordnung zu einer Versuchsgruppe mit einer laufenden Nummer versehen wird. Diese Liste wird bis zum Abschluss der Studie unter Verschluss gehalten. Nach Abschluss der Studie wird diese Liste gemäß den Bestimmungen des Datenschutzgesetzes unter Verschluss aufbewahrt, um ggf. auch nachträglich klären zu können, zu welcher Studiengruppe Sie gehörten. Alle Ärzte und das Pflegepersonal unterliegen der Schweigepflicht. Es werden keinerlei persönliche Daten an Dritte übermittelt. Die Daten werden elektronisch gespeichert, erlauben aber durch die Verwendung lediglich der laufenden Nummer („Pseudonymisierung“) nicht den Rückschluss auf eine bestimmte Person. Sie können Ihre Zustimmung zu der Studie jederzeit widerrufen, ohne dass Ihnen daraus irgendwelche Nachteile erwachsen.

Bei Fragen stehen wir jederzeit gerne zur Verfügung.

Wir bedanken uns herzlich für Ihre Mitarbeit!

## 7.2. Einverständniserklärung

### EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

für die Studie

Randomisierter, doppelt-blinder und placebokontrollierter  
Vergleich der Effektivität von perioperativ verabreichtem  
intravenösem Paracetamol und/ oder Parecoxib zur Analgesie  
nach Schilddrüsen- oder Mammaoperationen

Ich, (Name in Blockschrift) ..... bin über  
Wesen, Bedeutung und Tragweite der o.g. Studie aufgeklärt worden und habe  
die Patienteninformation gelesen und verstanden. Alle Fragen zu dieser  
vorgesehenen Studie wurden von Herrn/Frau Dr. med.

..... zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich hatte genügend Zeit für meine Entscheidung und bin bereit, an der o.g.  
Studie teilzunehmen. Ich bin mit der im Rahmen der Studie erfolgenden  
Aufzeichnung von Krankheitsdaten und ihrer Weitergabe entsprechend der  
Patienteninformation einverstanden.

Ich weiß, daß ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen meine Einwilligung  
an dieser Studie widerrufen kann, ohne daß mir daraus Nachteile erwachsen.

Eine Ausfertigung des Aufklärungs-/Informationsblatts und der  
Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Marburg, den

---

Unterschrift Patient/-in

---

Unterschrift Arzt

### 7.3. Präoperativer Fragebogen

Pat.-Nr.:

Datum:

#### Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF12

Selbstbeurteilungsbogen

Zeitfenster 1 Woche

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie sie im Alltag zurechtkommen. Bitte beantworten Sie die Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

	ausge- zeichnet	sehr gut	gut	weniger gut	schlecht
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?	1	2	3	4	5

Sind Sie durch ihren jetzigen Gesundheitszustand bei den folgenden Tätigkeiten, die Sie vielleicht an einem normalen Tag erledigen eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
2. <b>Mittelschwere Tätigkeiten</b> , z.B. einen Tisch verschieben, Staubsaugen, Kegeln, Golfspielen	1	2	3
3. <b>Mehrere</b> Treppenstufen steigen	1	2	3

Hatten Sie in der vergangenen Woche aufgrund Ihrer <b>körperlichen</b> Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?	Ja	Nein
4. Ich habe <b>weniger geschafft</b> als ich wollte.	1	2
5. Ich konnte <b>nur bestimmte Dinge</b> tun.	1	2

Hatten Sie in der vergangenen Woche aufgrund <b>seelischer</b> Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause? (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?	Ja	Nein
6. Ich habe <b>weniger geschafft</b> als ich wollte.	1	2
7. Ich konnte <b>nicht so sorgfältig</b> wie üblich arbeiten	1	2

	überhaupt nicht	ein bisschen	mäßig	ziemlich	sehr
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in der vergangenen Woche bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	1	2	3	4	5

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in der vergangenen Woche gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).	immer	meistens	ziemlich oft	manch- mal	selten	nie
Wie oft waren Sie in der vergangenen Woche:						
9. ... ruhig und gelassen ?	1	2	3	4	5	6
10. ...voller Energie ?	1	2	3	4	5	6
11. ...entmutigt und traurig ?	1	2	3	4	5	6

	immer	meistens	ziemlich oft	manch- mal	selten	nie
12. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in der vergangenen Woche Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten, usw.) beeinträchtigt?	1	2	3	4	5	6



Pat.-Nr.:

Datum:

## Präoperativer Fragebogen Teil 2: Risiken

Mit den folgenden Fragen versuchen wir herauszufinden, ob Sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von bestimmten Befindlichkeitsstörungen nach Narkosen (z.B. Übelkeit und Erbrechen) aufweisen.

	nie	selten	oft	sehr oft
13. Leiden Sie an <b>Reisekrankheit</b> (z.B. Übelkeit beim Autofahren)?	1	2	3	4

	nie	selten	oft	sehr oft
14. Leiden Sie unter <b>Migräne</b> oder <b>Kopfschmerzen</b> ?	1	2	3	4

	ja	nein
15. Sind die Kopfschmerzen verbunden mit Übelkeit und Erbrechen?	1	2

	nein	wenig	ziemlich	sehr
16. Sind Sie empfindlich gegen Übelkeit oder <b>Erbrechen</b> ?	1	2	3	4

	nein	leicht	mittel	stark
17. Sind Sie vor der geplanten Operation aufgeregt oder ängstlich?	1	2	3	4

18. Wie viele <b>Zigaretten</b> rauchen Sie am Tag?	Stück
---	-------

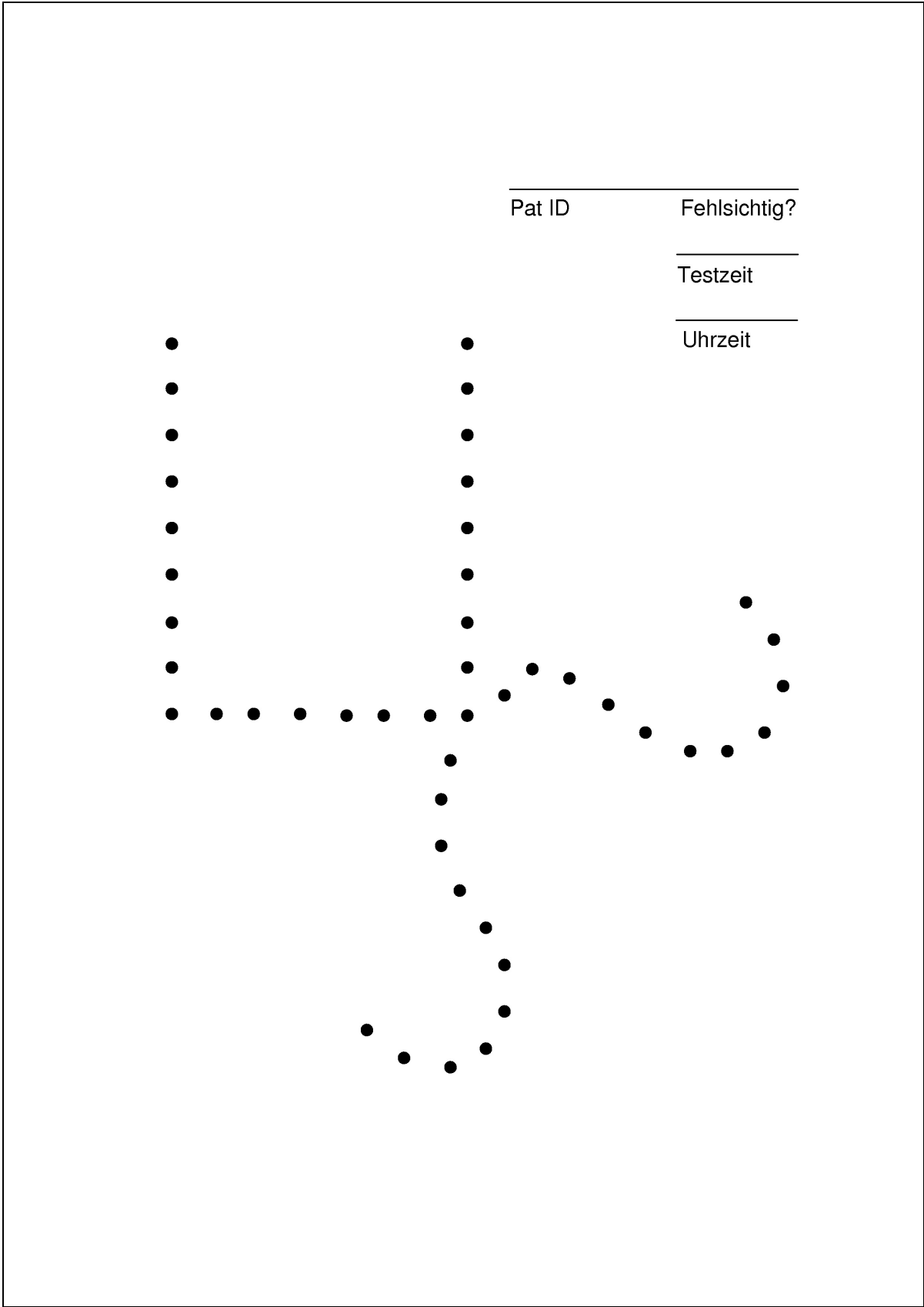
19. Wie viel <b>Kaffee</b> trinken Sie am Tag?	Tassen
--	--------

20. Wie oft sind Sie bereits in <b>Vollnarkose</b> operiert worden?	mal
---	-----

Wie oft kam es dabei zu einem der folgenden Ereignisse (Soweit Sie sich erinnern)?	
21. <b>Übelkeit und Erbrechen</b> nach der Narkose	mal
22. <b>Zittern</b> nach der Narkose	mal
23. <b>Starke Schmerzen</b> , die unzureichend behandelt wurden	mal
24. <b>Halsschmerzen</b>	mal
25. <b>Kopfschmerzen</b>	mal
26. <b>Sonstige Probleme</b> (bitte kurze Beschreibung)	

**Wir bedanken uns, dass Sie sich die Zeit genommen haben, den Fragebogen auszufüllen.**

7.4. Trieger-Test



## 7.5. Postoperativer Fragebogen

Pat.-Nr.: ☐☐☐

Datum:

### Postoperativer Fragebogen : Beurteilung

Nach der Operation wollen wir nun von Ihnen erfahren, wie zufrieden Sie mit der Narkose waren.

Bitte machen Sie bei den ersten beiden Fragen an der Stelle einen Strich, an der Sie Ihre persönliche Erfahrung einordnen würden. Bei den restlichen Fragen kreuzen Sie bitte die Aussage an, die Ihnen am Zutreffensten erscheint.

#### 1. Wie beurteilen Sie Ihre Narkose insgesamt?

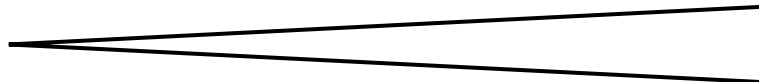
extrem  
schlecht



extrem  
gut

#### 2. Wie gut haben Sie die Narkose vertragen und wie haben Sie sich davon erholt?

extrem  
schlecht



extrem  
gut

#### 3. Was hat Sie nach der Narkose am meisten belastet?

- ☐ Schmerzen im OP-Gebiet
- ☐ Andere Schmerzen (z.B. Kopf-, Hals-, Rückenschmerzen)
- ☐ Übelkeit / Erbrechen
- ☐ Kältezittern / Frösteln
- ☐ Schwindel
- ☐ Müdigkeit
- ☐ Schlechte Stimmung / Gemütslage
- ☐ Anderes: \_\_\_\_\_

	Trifft überhaupt nicht zu	Trifft wenig zu	Trifft zu	Trifft sehr zu
4. Ich war sehr <b>müde</b>	1	2	3	4
5. Ich hatte <b>Schmerzen</b>	1	2	3	4

6. Wenn ich <b>wieder</b> operiert werden müsste, hätte ich gerne das <b>gleiche Schmerzmittel</b>	1	2	3	4
--	---	---	---	---

	Schlecht	Mäßig	Gut	Hervorragend
7. Meine <b>Schmerzbehandlung</b> war ...	1	2	3	4

**Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit!**

## 7.6. PPP33-Fragebogen

© W. Bündgen, I. Celik, L. Eberhart, P. Kranke, M. Simon

### KLINIKUM

der Philipps-Universität Marburg

Anstalt des öffentlichen Rechts, Sitz  
Marburg

**Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie**  
**Direktor: Prof. Dr. Hinnerk Wulf**

IMZ, Klinik f. Anästhesie u. Intensivtherapie, D 35033 Marburg



*PD Dr. Leopold Eberhart*  
*Oberarzt der Klinik für Anästhesie und*  
*Intensivmedizin*  
*Philipps-Universität Marburg*  
*Baldingerstrasse*  
*D 35033 Marburg, GERMANY*

Interdisziplinäres Medizinisches Zentrum  
Direktor: Prof. Dr. Hinnerk Wulf

Hausanschrift: Baldingerstraße, D35043 Marburg

Postanschrift: D 35033 Marburg

Telefon (++49) ((0)6421) 28-62004

Telefax (++49) ((0)6421) 28-66996

e-mail: eberhart@mail.uni-marburg.de

Internet: www.uni-marburg.die-narkose.de

Sehr geehrte, liebe Patientin,  
sehr geehrter, lieber Patient,

zur Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung in unserer Einrichtung haben wir einen Fragebogen (PPP) entwickelt, der die wichtigsten Aspekte Ihrer Behandlung und Betreuung erfassen soll.

Wir würden Sie herzlich um Teilnahme an dieser Befragung bitten. Selbstverständlich sind Sie aber nicht verpflichtet Angaben zu machen.

Für eine gezielte Auswertung benötigen wir zusätzlich einige persönliche Daten. Diese werden anonymisiert verarbeitet und nicht an Dritte weitergegeben.

Wir bitten Sie, alle Angaben vollständig zu machen.

Persönliche Angaben: (Zutreffendes bitte in den vorgegebenen Kästchen ankreuzen bzw. eintragen)

Alter:		weiblich <input type="radio"/>	männlich <input type="radio"/>	
Familienstand:	ledig <input type="radio"/>	verheiratet <input type="radio"/>	geschieden <input type="radio"/>	verwitwet <input type="radio"/>
Leben Sie:	alleine <input type="radio"/>	mit Familie <input type="radio"/>	mit Freunden <input type="radio"/>	
Schulabschluss:	keiner <input type="radio"/>	Hauptschule <input type="radio"/>	Realschule <input type="radio"/>	Abitur / Hochschule <input type="radio"/>
Beruf:	selbstständig <input type="radio"/>	angestellt <input type="radio"/>	erwerbslos <input type="radio"/>	in Ausbildung <input type="radio"/>
Wurden Sie schon einmal operiert?	nein <input type="radio"/>	ja <input type="radio"/>		
Wenn ja, wie sind Ihre Erinnerungen an die letzte Operation ?		eher positiv <input type="radio"/>	neutral <input type="radio"/>	eher negativ <input type="radio"/>

© PPP-Fragebogen: Vervielfältigung nur nach Genehmigung durch die Autoren.

## Patientenbewertung der perioperativen Phase (PPP-Fragebogen)



Sehr geehrte, liebe Patientin,  
sehr geehrter, lieber Patient,

mit dem folgenden Fragebogen wollen wir Ihr körperliches und seelisches Wohlbefinden und Ihre Zufriedenheit mit Narkose und Operation sowie Behandlung, Betreuung und Unterbringung im Krankenhaus erfragen.

Wir bitten Sie, zu den Aussagen Stellung zu nehmen, indem Sie die für Sie zutreffende Antwort auf der jeweiligen Skala ankreuzen.

Bitte markieren Sie

- den Wert „1“ , wenn die Aussage **nicht** für Sie zutrifft,
- den Wert „2“ , wenn die Aussage **eher wenig** für Sie zutrifft,
- den Wert „3“ , wenn die Aussage **weitgehend** für Sie zutrifft, bzw.
- den Wert „4“ , wenn die Aussage **voll** für Sie zutrifft.

Es für uns sehr wichtig, dass Sie alle Fragen vollständig beantworten.

**Vielen Dank im Voraus für Ihre hilfreiche Mitarbeit !!**

**Beginn der Bearbeitung** (bitte eintragen): \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ **2003** : \_\_\_\_\_ **Uhr**

		Traf nicht zu Traf nie zu			Traf voll zu Traf immer zu
1.	Ich wurde von den Ärzten ausreichend und gut verständlich über den geplanten Eingriff informiert.	①	②	③	④
2.	Ich wurde über den Zeitplan meines Eingriffs informiert. Dieser wurde dann auch weitestgehend eingehalten.	①	②	③	④
3.	Die Ergebnisse meiner Voruntersuchungen wurden mir rechtzeitig und gut verständlich mitgeteilt.	①	②	③	④
4.	Ich erhielt nach der Operation ausreichende Informationen über deren Verlauf und Ergebnis.	①	②	③	④
5.	Ich konnte bei den Gesprächen mit den Ärzten mitbestimmen, was und wie viel ich erfahre.	①	②	③	④
6.	Ich konnte mir sicher sein, dass die Ärzte in meinem Sinne entscheiden.	①	②	③	④
7.	Ich wurde von den Ärzten behandelt, die ich vor Narkose und Operation kennen gelernt hatte.	①	②	③	④
8.	Ich hatte vor Narkose und Operation Angst und war während der Wartezeiten unruhig und aufgeregt.	①	②	③	④
9.	Ich habe vor oder nach der Narkose gefroren oder gezittert.	①	②	③	④
10.	Ich habe nach der Narkose schnell wieder die Kontrolle über meinen Körper erlangt.	①	②	③	④
11.	Ich war nach der Narkose zu schwach, mich im Bett aufzurichten, richtig zu schlucken oder zu husten.	①	②	③	④
12.	Ich habe nach der Narkose schnell wieder alles um mich herum mitbekommen und konnte mich gut verständlich äußern.	①	②	③	④
13.	Ich hatte starke Schmerzen im Operationsgebiet.	①	②	③	④
14.	Ich hatte starke Schmerzen an anderen Körperstellen (z.B. Kopf-, Hals-, Rücken-, Brust- oder Gelenkschmerzen).	①	②	③	④
15.	Meine Schmerzen waren außer Kontrolle und wurden nicht ausreichend behandelt.	①	②	③	④
16.	Ich hatte Probleme beim Wasserlassen.	①	②	③	④
17.	Ich hatte nach der Narkose großen Durst, durfte aber nichts trinken.	①	②	③	④
18.	Ich konnte nach dem Eingriff selbständig auf die Toilette gehen.	①	②	③	④



		Traf nicht zu Traf nie zu			Traf voll zu Traf immer zu
19.	Ich hatte Beschwerden durch einen Katheter in der Harnröhre.	①	②	③	④
20.	Ich hatte Probleme mit der Verdauung.	①	②	③	④
21.	Ich habe nach der Narkose Übelkeit empfunden oder musste mich übergeben.	①	②	③	④
22.	Ich hatte Beschwerden durch eine Magensonde.	①	②	③	④
23.	Ich hatte nach der Narkose ausreichend Ruhe und konnte mich gut erholen.	①	②	③	④
24.	Ich konnte nachts ungestört, gut und erholsam schlafen.	①	②	③	④
25.	Ich fühle mich jetzt wieder belastbar, fit und aktiv.	①	②	③	④
26.	Ich fühlte mich vom Personal ernst genommen und nie ausgeliefert oder hilflos.	①	②	③	④
27.	Meine Beschwerden wurden ausreichend beachtet und behandelt.	①	②	③	④
28.	Das Pflegepersonal und die Ärzte waren freundlich.	①	②	③	④
29.	Es war genügend Personal vorhanden, das gut zusammenarbeitete.	①	②	③	④
30.	Ich fühlte mich im Krankenhaus gut betreut und geborgen.	①	②	③	④
31.	Ich konnte mich im Krankenhaus gut zurechtfinden (z.B. durch Beschilderungen oder Patienteninformationen).	①	②	③	④
32.	Ich war mit der Ausstattung und Sauberkeit der Zimmer sowie der sanitären Einrichtungen zufrieden.	①	②	③	④
33.	Ich war mit dem Essen im Krankenhaus zufrieden.	①	②	③	④

Gibt es weitere wichtige Punkte, Beschwerden, Sorgen oder Anliegen, die in diesem Fragebogen nicht enthalten sind? (Wenn ja, bitte eintragen.)


Alles ausgefüllt ? ☺ Dann nochmals Vielen Dank !!

## 7.7. Telefoninterview 6 Wochen postoperativ

### FRAGEN 4-6 WOCHEN POSTOPERATIV

PatNr: \_\_\_\_\_ Tel.-Datum/Uhrzeit: \_\_\_\_\_

a) Wie würden Sie Ihren **Gesundheitszustand zur Zeit** im Allgemeinen beschreiben?

- gut *sehr gut / ausgezeichnet (1)*  
*gut (2)*
- mittel / mäßig (3)
- schlecht *schlecht (4)*  
*sehr schlecht (5)*

b) Hat sich Ihr **Gesundheitszustand** im Vergleich zur Zeit vor der OP verändert?

- derzeit **besser** als vor der OP *viel besser (1)*  
*etwas besser (2)*
- etwa **genauso** wie vor der OP (3)
- derzeit **schlechter** als vor der OP *etwas schlechter (4)*  
*viel schlechter (5)*

c) Hat sich das **Ziel**, das Sie mit der OP verbunden haben, **erfüllt**?

*vollständig (1)* *weitgehend (2)* *eher weniger (3)* *gar nicht (4)*

d) Waren Sie mittlerweile in der Reha/AHB? ..... *nein* / *ja:* *wie lange?* \_\_\_\_\_

e) Wie lange waren Sie nach der OP noch krankgeschrieben?  
\_\_\_\_\_

f) Nehmen Sie jetzt Medikamente, die Sie vor der OP nicht nehmen mussten?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

g) Konnten Sie Medikamente absetzen oder reduzieren?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

h) Hat es **Komplikationen/Infektionen** gegeben?

• Hat sich/Ist die Wunde infiziert? ..... *j/n*  
\_\_\_\_\_

• Sind Wundheilungsstörungen aufgetreten? ..... *j/n*  
\_\_\_\_\_

• Es musste noch einmal nachoperiert werden? .. *j/n (wie oft)*

• Hat sie genässt/Nässt sie? ..... *j/n*

• War/Ist sie gerötet? ..... *j/n*

• Verhärtet? Knötchenbildung? ..... *j/n*

- i) Im folgenden beschreibe ich einige Tätigkeiten, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. **Sind Sie durch ihren derzeitigen Gesundheitszustand** bei folgenden Tätigkeiten **eingeschränkt**? Wenn ja, wie stark?

Tätigkeit	Ja, <b>stark</b> eingeschränkt	Ja, <b>etwas</b> eingeschränkt	Nein, <b>überhaupt nicht</b> eingeschränkt
a) <b>mittelschwere</b> Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
b) <b>mehrere</b> Treppenabsätze steigen	1	2	3

Gab es **seit der OP** aufgrund ihrer **körperlichen Gesundheit** irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause? (Alltag, Haushalt, Beruf, Garten, Fahrrad fahren, Freizeit,...)

j)

Schwierigkeiten	Ja	Nein
a) Ich habe <b>weniger geschafft</b> als ich wollte	1	2
b) Ich konnte <b>nur bestimmte</b> Dinge tun	1	2

- k) Hatten Sie **seit der OP** aufgrund **seelischer Probleme** irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

Schwierigkeiten	Ja	Nein
a) Ich <b>weniger geschafft</b> als ich wollte	1	2
b) Ich konnte nicht so <b>sorgfältig</b> wie üblich arbeiten	1	2

- l) Wie haben Sie sich **seit der OP** gefühlt?

Ich fühlte mich ...	immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	nie
a) ... ruhig & gelassen?	1	2	3	4	5	6
b) ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
c) ... entmutigt & traurig?	1	2	3	4	5	6

- m) Wie sehr haben Ihre **körperlichen oder seelischen Probleme seit der OP** Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

*überhaupt nicht (1)      etwas (2)      mäßig (3)      ziemlich (4)  
sehr (5)*

- n) **Wie stark** waren Ihre Schmerzen **seit der OP**?

• **keine** \_\_\_\_\_ (1)  
• **leicht** \_\_\_\_\_ *sehr leicht (2)*  
   *leicht (3)*  
• **mäßig** \_\_\_\_\_ (4)  
• **stark** \_\_\_\_\_ *stark (5)*  
   *sehr stark (6)*

- o) Haben Sie heute **Schmerzen**?






• *nein*  
• *ja, wo & wann?*  
• *wie stark sind die Schmerzen in Ruhe: 1-6 (wie oben):*  
• *wie stark sind die Schmerzen bei Belastung: 1-6 (wie oben):*

p) Inwieweit haben die **Schmerzen** Sie seit der OP bei der Ausübung Ihrer **Alltagstätigkeiten** zu Hause und im Beruf **behindert**?






*überhaupt nicht (1)    minimal (2)    mäßig (3)    ziemlich (4)    sehr (5)*

q) gelöscht

r) Wie gut können Sie **einschlafen** im Vergleich zur Zeit vor der OP?

- **besser**  *viel besser (1)*  
 *etwas besser (2)*
- **gleich**  *(3)*
- **schlechter**  *etwas schlechter (4)*  
 *viel schlechter (5)*

s) Wie gut können Sie **durchschlafen** im Vergleich zur Zeit vor der OP?

- **besser**  *viel besser (1)*  
 *etwas besser (2)*
- **gleich**  *(3)*
- **schlechter**  *etwas schlechter (4)*  
 *viel schlechter (5)*

t) gelöscht

u) gelöscht

v) **Träumen** Sie jetzt ...

• ... **mehr** (1)    • ... **gleich** (2)    • ... **weniger** (3)

## **8. Verzeichnis der akademischen Lehrer**

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren Doktores und Professoren

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Becker, Bertallanfy, Bien, Cetin, Czubayko, Daut, Eberhart, Feuser, Funk, Geus, Görg, Gotzen, Graf, Griss, Gudermann, Happle, Hasilik, Höffken, Hofmann, Hoyer, Jungclas, Kann, Kern, Klenk, Klingmüller, Klose, Koolmann, Kretschmer, Kroll, Kroh, Kuhlmann, Langer, Lippert, Lohoff, Maier, Maisch, Max, Moll, Moosdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Oertel, Renz, Röhm, Rolfes, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schneider, Seitz , Steiniger, Sommer, Torrossian, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wilke und Wulf.

## 9. Danksagung

Ich danke vor allem meiner Lebensgefährtin Eva Ghazari, welche durch anhaltende Motivation und ihre Geduld maßgeblich zur Fertigstellung der Arbeit beigetragen hat. Dank ebenso an meine Eltern, welche mich jederzeit unterstützt haben und damit meine Berufswahl und diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Weiterer Dank in fachlicher und persönlicher Hinsicht geht an meinen Doktorvater Herrn Professor Dr. Leopold Eberhart für die Überlassung des Themas, die Unterstützung auf meinem beruflichen und wissenschaftlichen Weg sowie für seine Geduld und Zuversicht in Bezug auf meine Promotionsschrift. In dieser Hinsicht möchte ich auch meinem Chef Herrn Prof. Dr. Hinnerk Wulf meinen Dank aussprechen.

Vielen Dank an Frau Dr. Isabelle Behrendt, welche meine „Mitstreiterin“ bei der Durchführung dieser Studie war. Nicht zuletzt möchte ich auch Herrn PD Dr. Jürgen Graf danken, welcher mir trotz engem Terminplan sehr bei der Auswertung der SF12-Fragebögen geholfen hat, ebenso Herrn Dr. Martin Zoremba und Dr. Timon Vassiliou für die persönliche Unterstützung.

Abschließend danke ich den Prüfarzten, welche unermüdlich Patienten für „unsere“ Studie rekrutiert haben, diesen Patienten, dass sie an der Studie teilgenommen haben, Frau Dr. Bärbel Gebhardt als damals für die Frauenklinik zu großen Teilen zuständige Fachärztin sowie den Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, den Schwestern und Pfleger(n) des Aufwachraums und der Stationen der „alten“ Universitätsfrauenklinik. Ich werde die Zeit dort immer in guter Erinnerung behalten.

Die Seiten 79-84 (ehrenwörtliche Erklärung + Lebenslauf) enthalten persönliche Daten. Sie sind deshalb nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.











